

**INTERMINGLED SKIN GRAFTING – DIE „CHINESISCHE
METHODE“: EINE BEHANDLUNGSMETHODE
SCHWERSTBRANDVERLETZTER IM INDIVIDUALFALL UND
UNTER KATASTROPHENBEDINGUNGEN**

- KLINISCHE, HISTOLOGISCHE UND GENETISCHE KASUISTIK
30 JAHRE NACH EINER ERFOLGTEN TRANSPLANTATION**
- REVIEW DER LITERATUR HINSICHTLICH DER „CHINESISCHEN
METHODE“**
- BEHANDLUNG SCHWERSTBRANDVERLETZTER UNTER
KATASTROPHENBEDINGUNGEN**

**INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN**

**DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT
ZU TÜBINGEN**

VORGELEGT VON

HECKER, NORMAN PHILIPP

2016

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. B.D. Domres
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Schaller

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
I. Einleitung	9
I.1 Stellenwert des frühen permanenten Hautersatzes	10
I.2 Das Chinesische Konzept	13
I.2.1 Frühzeitiges Débridement	13
I.2.2 Intermingled Skin Grafting (ISG)	15
I.2.3 Immunologischer Status und seine Bedeutung für ISG	19
I.3 Brandkatastrophen	21
I.3.1 Definition einer Brandkatastrophe	21
I.3.2 Triage und zu erwartende Letalität	22
I.4 Fragestellung	24
II. Material und Methodik	25
II.1 Nachuntersuchung der Kasuistik A.Q.	25
II.1.1 Fragebogen	25
II.1.2 Entnahme der Blutproben und Hautstanzen	26
II.1.3 Histologische Nachuntersuchung	26
II.1.4 Genetische Nachuntersuchung	27
II.2 Review der Literatur zu ISG	27
II.2.1 Vorstellung der Methode ISG	28
II.2.2 Mögliche Vor- und Nachteile der Methode ISG	31

II.3 Brandkatastrophe Brazzaville, Republik Kongo, 04.03.2012	31
III. Ergebnisse	32
III.1 Nachuntersuchung der Kasuistik A.Q.	32
III.1.1 Krankengeschichte	32
III.1.2 Fragebogen	36
III.1.3 Histologische Nachuntersuchung	37
III.1.4 Genetische Nachuntersuchung	38
III.2 Review der Literatur zu ISG	39
III.2.1 Datensatz des Reviews	39
III.2.2 Aktualität der Methode	40
III.2.3 Regionale Unterschiede in der Aktualität: die VR China im Vergleich zum Rest der Welt	41
III.2.4 Die Bundesrepublik Deutschland und ISG	44
III.2.5 Mögliche Vor- und Nachteile der Methode ISG	45
III.3 Erfahrungen in der Brandkatastrophe von Brazzaville	46
III.3.1 Entwicklung der Katastrophenlage	46
III.3.2 Medizinisches Assessment	47
III.3.3 Versorgung von Brandverletzten	48
IV. Diskussion	52
IV.1 Diskussion der Nachuntersuchung von A.Q.	52
IV.2 Diskussion des Reviews zu ISG	53

IV.3 Diskussion der Eigenschaften von ISG	54
IV.3.1 Diskussion der möglichen Nachteile	54
IV.3.2 Diskussion der möglichen Vorteile	55
IV.4 Diskussion des Stellenwertes der Methode ISG	62
IV.4.1 Stellenwert der Methode in Industrienationen	62
IV.4.2 Stellenwert der Methode unter erschwerten Bedingungen und in Brandkatastrophen	62
V. Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	66
Erklärung zum Eigenanteil	76
Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

ABA	American Burn Association
A.Q.	Abduhl Quahir
BG-Klinik	Berufsgenossenschaftliche Klinik
BLEVE	Boiling Liquid Expanding Vapor Explosion
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CEA	Cultured Epidermal Autografts
CMV	Cytomegalie Virus
CRP	C-reaktives Protein
Dem. Rep.	Demokratische Republik
DIN	Deutsches Institut für Normung
DNA	englisch für Desoxyribonukleinsäure
EATB	European Association of Tissue Banks
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EvG	Elastica van Gieson
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Treponema pallidum Virus
HE	Hämatoxylin-Eosin
IDP	Internally Displaced Persons
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
i.v.	intravenös

ISG	Intermingled Skin Grafting
KOF	Körperoberfläche
NaCl	Natriumchlorid
PCR	englisch für Polymerasekettenreaktion
Rep.	Republik
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
S.	Seite
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
TBSA	Total Body Surface Area
TNF α	Tumor Necrosis Factor Alpha
UK	Universitätsklinikum
VR	Volksrepublik
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

I. Einleitung

Die Entwicklung der modernen ganzheitlichen Therapiekonzepte des 20. Jahrhunderts für Verbrennungstraumata hat zu einer deutlichen Senkung der Letalitätsrate großflächig Schwerstbrandverletzter geführt (Klein et al., 2007) (Wolf et al., 2014) (Tompkins, 2015). Die fortschrittlichen Methoden des „Tissue Engineerings“ (bspw. CEA, biosynthetische oder synthetische Hautersatzmaterialien) eröffnen – zumindest in Industrienationen – neue und atemberaubend anmutende Möglichkeiten. In westlichen Gesellschaften ist die Behandlung Brandverletzter individuell optimiert. Von der Unfallstelle bis zum Verbrennungszentrum entspricht die Behandlung höchsten internationalen Standards.

In Entwicklungsländern und Katastrophengebieten kann dieser Standard der „Optimierten Individualmedizin“ Brandverletzter nicht gewährleistet werden (Hodgins et al., 2011). Verglichen mit der Bandbreite an Therapieoptionen in Industrienationen sind die Möglichkeiten zur Behandlung in Entwicklungsländern schlichtweg begrenzt und in Katastrophengebieten, als denkbar schwierigstes Szenario zur Versorgung großflächig Schwerstbrandverletzter, maximal limitiert. Unter diesen Bedingungen sind technisch einfach zu handhabende, kostengünstige und gleichzeitig effektive Methoden zum oberflächenexpandierenden und frühzeitigen permanenten Hautersatz von besonderem Interesse.

Die „Chinesische Methode“ des Intermingled Skin Grafting (ISG) – die Transplantation von allogenen Träger-Sheets durchsetzt mit autologen Inseln – ist im Westen ein nahezu unbekanntes Verfahren zur Hauttransplantation bei großflächigen Verbrennungen. Im Gegensatz dazu ist die Methode in der VR China ein traditionsreiches Verfahren, welches seit Jahrzehnten im klinischen Alltag zur Behandlung von großflächig Schwerstbrandverletzten genutzt wird (siehe Kapitel III.2).

Die vorliegende Arbeit stellt die Methode ISG vor, bietet ein aktuelles Review der zur Methode verfügbaren Literatur und beschreibt die klinischen, histologischen und genetischen Langzeitnachergebnisse der ersten in Tübingen transplantierten Kasuistik (A.Q.) rund 30 Jahre nach der Behandlung. Darüber hinaus wird die Eignung der Methode im Individualfall und unter erschwerten Bedingungen (Entwicklungsländer) überprüft. Weiterhin werden Erfahrungen aus einer Brandkatastrophe (Brazzaville, Rep. Kongo, 04.03.2012) vorgestellt und wird anhand dieser die Einsatzfähigkeit der Methode im Katastrophenfall diskutiert.

I.1 Stellenwert des frühen permanenten Hautersatzes

Zerstören Verbrennungen das Stratum Germinativum, so geht die Fähigkeit zur Restitutio ad integrum der Haut verloren. Zur Heilung bedarf es für solche Verletzungen eines permanenten Hautersatzes. Der Goldstandard hierfür ist gesunde autologe, also körpereigene, Haut. Bei Schwerstbrandverletzten, insbesondere bei großflächigen Verbrennungen, ist autologes Spendermaterial jedoch im wahrsten Sinne des Wortes „Mangelware“. Dieses Dilemma limitierte die Überlebensrate großflächig Schwerstverbrannter lange Zeit und fordert auch in der Moderne den maximalen Aufwand klinischer Ressourcen (Pruitt, 1997). Als Lösungsansatz für dieses Problem wurden in den 1950er bis 1980er Jahren Hauttransplantationstechniken entwickelt, welche die Transplantate netzartig vergrößern (Mesh-Grafting) oder aber durch Kombination verschiedener Spendermaterialien eine Oberflächenexpansion erzielen (beispielsweise Intermingled Skin Grafting (ISG), Meek-Technik, Sandwich-Technik nach Alexander).

Ohne den dauerhaften Ersatz der verlorenen Haut kann eine Heilung der Betroffenen nicht erfolgen und jeglicher Fortschritt der perioperativen Medizin führt dann nur zu einer Verschiebung des Zeitpunkts des Versterbens Schwerstbrandverletzter.

Dies zeigt beispielhaft die Brandkatastrophe von Los Alfaques, Spanien, 1978 (Arturson, 1981):

Am 11. Juli 1978 verunglückte nahe einem Campingplatz ein Tanklastzug mit flüssigem Brennstoff. Das geladene Propylen entzündete sich und explodierte in der Folge der Ereignisse im Sinne einer BLEVE. Bei einer BLEVE handelt es sich um eine Gasexplosion einer expandierenden siedenden Flüssigkeit (Boiling Liquid Expanding Vapor Explosion). Ein vergleichbarer Explosionsgrund führte beispielsweise zur Raffinerie-Katastrophe von San Juanico in Mexico (Arturson, 1987).



Abbildung 1: Campingplatz Los Alfaques nach Explosion (Arturson, 1981)

Die Rettungsmaßnahmen in Los Alfaques wurden durch die unmittelbaren Folgen der Explosion wesentlich erschwert, denn neben der Zerstörung des Campingplatzes selbst ergab es sich, dass die einzige zuführende Straße unpassierbar war. Diese schlechte Zugänglichkeit des Unglücksortes sorgte zum einen für einen zeitlich verspäteten Beginn der Rettung, hatte aber auch zur Folge, dass aus nördlicher Richtung eintreffende Rettungsfahrzeuge überlebende Brandverletzte vorwiegend in das Verbrennungszentrum in Barcelona, die aus dem Süden kommenden Rettungsfahrzeuge Überlebende in das Verbrennungszentrum nach Valencia verbringen mussten.

Arturson zufolge handelte es sich bei beiden Zentren um in der Qualität der Versorgung vergleichbare Einrichtungen. Die beiden Gruppen (Barcelona, Valencia) waren ebenfalls bezüglich Alter, Geschlecht, Ausdehnung und Schweregrad der Verbrennung im Wesentlichen vergleichbar. Unterschiedlich war jedoch die präklinische Versorgung der Betroffenen, da die nach Barcelona transportierten Brandverletzten in der Regel Infusionen und Medikamente zur Schockbehandlung erhielten, wohingegen die Betroffenen auf dem Weg nach Valencia zum Großteil keine Schocktherapie bekamen. Die Auswertung der Ergebnisse führte Arturson zu der Erkenntnis, dass mittels der Schocktherapie ein größerer Anteil der Patienten die Frühphase nach dem Trauma überlebte, das Endergebnis nach Abschluss der klinischen Behandlung jedoch, vor allem hinsichtlich der Letalitätsraten großflächig Verbrannter, in beiden Gruppen vergleichbar war.

Dieser Unterschied im Zeitpunkt der Sterblichkeit dieser Patientengruppe erklärte sich daraus, dass es für Verbrennungen dieser Größenordnung zum damaligen Zeitpunkt noch keinen adäquaten permanenten Hautersatz gab und die initiale Schockbehandlung lediglich eine Verschiebung der Sterblichkeit von der Früh- in die Spätphase bewirkte (Arturson, 1981).

Der Schlüssel zur erfolgreichen Behandlung von großflächig Schwerebrandverletzten ist demnach der permanente und möglichst frühzeitige Ersatz der untergegangenen Haut.

I.2 Das Chinesische Konzept

Das Transplantationsverfahren ISG wurde im Zeitraum von 1958 bis 1963 am 2nd Medical College (Schanghai) entwickelt und erstmalig 1964 an einem großflächig schwerstbrandverletzten (> 90 % TBSA) Stahlarbeiter erfolgreich angewandt. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse und die gesammelten Erfahrungen zunächst nur in chinesischen Fachzeitschriften. Diese Erstbeschreibungen (2nd Medical College, 1973) (2nd Medical College, 1975) (2nd Medical College, 1978) sind wohl im Sinne des Kommunismus nicht an einzelne Autoren gebunden, sondern als Kollektivarbeit des 2nd Medical College entstanden.

Die chirurgischen Eckpfeiler der „Chinesischen Methode“ sind:

1. frühzeitiges Débridement der Verbrennungswunden
2. frühzeitiger und permanenter Hautersatz durch Intermingled Skin Grafting (ISG)

I.2.1 Frühzeitiges Débridement

„Die verbrannte Haut ist die Noxe schlechthin für die Verbrennung als Verletzung und Krankheit. Von ihr werden alle weiteren Mechanismen in Gang gesetzt, die nicht kompensiert zum Schock, zur Infektion und zum Dauerschaden führen. Nichts liegt näher, als die Noxe so früh wie möglich vom Patienten zu entfernen“ (Bruck und Duinslager, 2002). Die möglichst frühzeitige Säuberung einer Brandwunde ist daher eine wesentliche Maßnahme zur Vermeidung von schwerwiegenden Komplikationen für den Schwerstbrandverletzten (Pallua et al., 1996) (Wilder und Rennekampff, 2007).



Abbildung 2 u. 3: Débridement (Bein) im Katastropheneinsatz vom 04.03.2012, Brazzaville

Das nekrotische Gewebe des Wundgrundes und denaturierte Proteine im Wundschorf bieten Mikroorganismen ideale Bedingungen zur Proliferation (Pallua et al., 1996). Bei tiefer Ausdehnung des thermischen Schadens ist zudem die Durchblutung in der Brandwunde vermindert. Dadurch sind humorale und zelluläre Abwehrmechanismen herabgesetzt und systemische Antibiotika erlangen keine ausreichende Konzentration an ihrem Wirkungsort (Pallua und von Bülow, 2002). Die chirurgische Versorgung der verbrannten Hautareale kann aber die Häufigkeit der „Brandwundensepsis“ signifikant senken (Bisgwa et al., 1995). Weiterhin kommt es vermittelt durch die Brandwunde zu massiven Veränderungen der Immunkompetenz des Schwerstbrandverletzten. Die so entstehende Immunsuppression kompromittiert den Organismus dann in Gänze, so dass Infektionen auch abseits der eigentlichen Wunde drohen (siehe auch Kapitel I.2.3).

Die Frühexzision ist allerdings nicht gänzlich unumstritten und intraoperativ durch den Vitalstatus des Patienten limitiert. Daher müssen operative Maßnahmen und nichtchirurgische Therapie (bspw. Anästhesie, Intensivmedizin) entsprechend koordiniert werden, vor allem dann, wenn es sich um ältere Patienten mit relevanten Vorerkrankungen handelt (Deisz et al., 2013). Für junge gesunde Erwachsene mit Verbrennungen > 50 % der KOF hingegen ist spätestens seit Janzekovic (1970) ein Überlebensvorteil bekannt.

I.2.2 Intermingled Skin Grafting (ISG)

Ausgangspunkt für die Entstehung von ISG ist die Mowlem-Jackson-Methode (Yang et al., 1980) (Chih-chun et al., 1982). Dieses auch als „Alternate Strip Method“ bezeichnete Verfahren ist eine der ersten Mischhauttransplantationen von homologer und autologer Haut. Es wurde von Jackson (1954) beschrieben. Die Durchführung wird durch eine abwechselnde und parallele Anordnung von jeweils einem Zentimeter breiten homologen und autologen Hautstreifen bestimmt. Wendet man dieses Verfahren an, so kommt es nicht, wie bei rein homologen Wundauflagen, zu einer generalisierten Abstoßungsreaktion der Fremdhaut, sondern zu einer wiederholten Desquamation des Homo-Epitheliums und in der Folge zur Bildung einer neuen Haut (Colson et al., 1958). 1958 experimentierten die Spezialisten des Verbrennungszentrums des Ruijin Hospital (2nd Medical College, Schanghai) mit der zuvor beschriebenen Methode (Yang et al., 1980) und entwickelten die Idee, homologe Sheets – also flächige Wundauflagen – durchsetzt mit autologen Inseln zu verpflanzen. Dabei beobachteten sie ein konzentrisches Auswachsen der autologen Inseln und den schrittweisen Umbau beider Transplantatanteile hin zu einer „neuen“ Haut (Domres et al., 2007). Dieser Umbauprozess des Transplantats wird in China als das Sandwich-Phänomen bezeichnet (Yang et al., 1980) (Chih-chun et al., 1982). Den Beobachtungen der Chinesen zufolge findet das Sandwich-Phänomen immer dann statt, wenn die Abstände zwischen den autologen Inseln nicht mehr als einen Zentimeter betragen. Die in die allogenen Spalthaut-Sheets (Dicke 0,2- 0,5 mm) eingebrachten autologen Hautinseln, sind bei Anwendung von ISG üblicherweise zwischen 0,5 - 1 cm² groß. Dies zeigt exemplarisch Abbildung 7 (mit Maßstabsangabe auf Seite 30) und ebenfalls die Beschreibung der Anwendung von ISG bei der Kasuistik A.Q. (Seite 35).

Zu Grunde liegt dem makroskopisch gut sichtbaren Vorgang des Sandwich-Phänomens eine Ablösung der Homo-Epidermis mit Überwachsen der in situ verbleibenden Homo-Dermis durch Auto-Epidermis. Yang beschrieb es, als „ob die Auto-Epidermis über die Homo-Dermis krieche“ (Yang et al., 1980), und schildert die weiteren Vorgänge wie folgt:

Im Verlauf des Umbauprozesses, etwa ab dem 5. Tag nach Transplantation, hebt die Auto-Epidermis das allogene Stratum papillare regelrecht vom Stratum reticulare ab. Diese Phase ist zwischen dem 20. und 30. Tag mit der vollständigen Reepithelialisierung des Transplantats beendet. In der Folge wird das verbliebene allogene Stratum reticulare zunächst von proliferierendem autogenem Bindegewebe umgeben, um dann narbig organisiert zu werden (Kauhl, 1991). Typischerweise fehlen im Endergebnis im Vergleich zu normaler Haut die Reteleisten und Hautanhangsgebilde zwischen Auto-Epidermis und Neokorium (Hettich und Müller, 1984) (Kistler et al., 1988). Die allogenen Fasern, welche den aussprossenden autologen Hautinseln als eine Art Leitschiene dienen, werden im Verlauf des Umbauvorganges an der Basis des Neokoriums abgelegt und verbleiben dort lange Zeit nach der Transplantation noch nachweisbar (Kistler et al., 1988). Histologisch zeigen sich daher auch Monate nach der Transplantation weiterhin homologe Gewebestrukturen – vornehmlich Kollagen – im mikroskopischen Querschnitt (Kistler et al., 1988) (Kistler et al., 1989). Generelle Abstoßungsreaktionen des Transplantates unterbleiben zumeist (Hettich und Müller, 1984). Dies gilt in der Regel auch, wenn das Transplantat vor der Transformation entzündet ist (Yang et al., 1980). Histologische und genetische Langzeitergebnisse (> 3 Jahre) sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Zur schematischen Verdeutlichung der zuvor erläuterten Vorgänge dient folgende Abbildung:

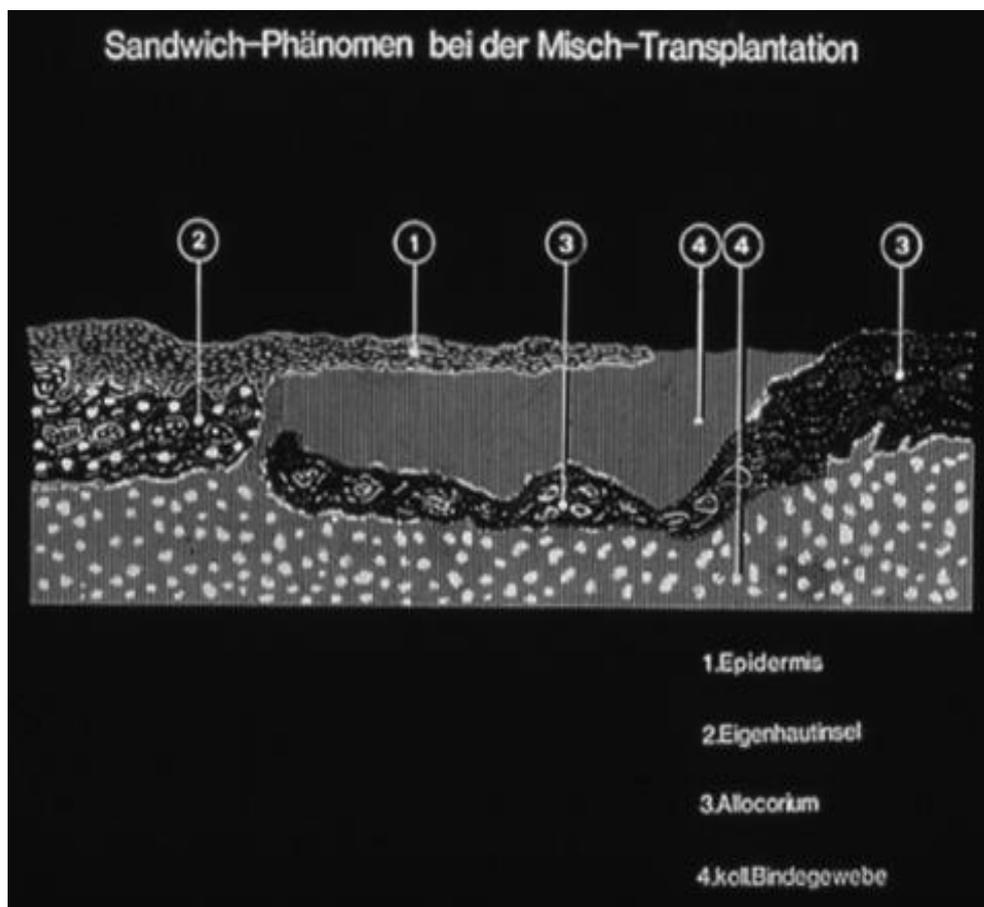


Abbildung 4: Sandwich-Phänomen bei der ISG (Kistler et al., 1988)

Neben der geschilderten „klassischen“ Methode, also der Verwendung von homologer Haut mit autologen Inseln, finden sich in der Literatur auch Arbeiten über Variationsmöglichkeiten. Dabei wird der homologe Anteil der ISG-Transplantate durch xenogenes – speziesfremdes – Material (in den meisten Fällen durch Schweinehaut) ersetzt (Min und Yang, 1981) (Ding, 1982) (Ding et al., 1983). Auch bei diesen Verfahren ist eine „Fusion“ beider Materialien möglich, so dass auch hier eine körpereigene Haut entstehen kann. Es zeigen sich dabei allerdings vermehrt Fälle von Transplantatabstoßungen (Ding et al., 1983) und eine höhere Infektionsrate der Wunden (Ding, 1982). Typischerweise kommt es, zumeist unabhängig davon, ob die Transplantate angehen oder im Verlauf abgestoßen werden, zu einer Rotverfärbung der Fremdhaut, dem sogenannten Red-Flush-Phänomen (Ding et al., 1983). Wichtig für das Gelingen dieser Variation ist der Unterschied in der Vorbereitung des Träger-Sheets. Während bei ISG mit menschlicher Leichenhaut die Abstände zwischen den autologen Inseln bis zu einem Zentimeter betragen können, um dann immer noch das Sandwich-Phänomen auszulösen, scheint bei Verwendung von Schweinehaut ein Abstand von 0,5 bis 0,75 cm zwischen den autologen Hautinseln deutlich von Vorteil zu sein (Ding, 1982).

I.2.3 Immunologischer Status und seine Bedeutung für ISG

Schwere Verbrennungstraumata können die Verbrennungskrankheit auslösen. Deren gefürchtete Komplikation sind der Schock, das SIRS oder die Sepsis (Ipaktchi und Vogt, 2009) (Deisz et al., 2013). Die Brandverletzung kann in solchen Fällen zu einer Sequenz inflammatorischer Ereignisse führen, in deren Folge sich massive Veränderungen der Immunzell-Populationen und ihrer Untergruppen ergeben (O'Sullivan und O'Connor, 1997). Durch das Trauma wird sowohl die humorale als auch die zelluläre Abwehr aktiviert, so dass es, ausgehend von einer zunächst lokalen Reaktion, über das Zusammenspiel von Entzündungsmediatoren, unspezifischen Abwehrzellen und schließlich auch von immunkompetenten Zellen der spezifischen Abwehr, zu einer Abbaureaktion des geschädigten Gewebes kommt. In der Folge ergibt sich eine Immunerschöpfung und später eine Immunsuppression. Die diesen Vorgängen ursächlich zu Grunde liegenden Prozesse sind in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Es sind hierzu zwei Theorien gängig, die One-Hit-Theorie und die Two-Hit-Theorie (O'Sullivan und O'Connor, 1997).

Als Folge ergibt sich: „Die Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ gegenüber Antigenen fehlt oder ist supprimiert. Fremdhauttransplantate, die zur temporären Wundabdeckung Verwendung finden, zeigen daher eine verlängerte Überlebensdauer“ (Pallua und von Bülow, 2002). Nach Erholung des Immunsystems, in Folge der eingeleiteten Therapie, erfolgt dann, ohne weitere Maßnahmen, eine Abstoßungsreaktion.

Generalisierte Abstoßungsreaktionen finden sich bei ISG hingegen nicht (Yang et al., 1980) (Hettich und Müller, 1984). Transplantate nach der „Chinesischen Methode“ durchlaufen hingegen zwei Phasen der Abstoßung: erstens die Phase der „wiederholten Desquamation“, ähnlich den Vorgängen bei der Mowlem-Jackson-Methode und zweitens die chronische Abstoßung nach innen im Verlauf des Sandwich-Phänomens (siehe auch Kapitel I.2.2).

Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass der Fremdhautanteil bei ISG nicht nur verlängert, sondern langfristig überlebt und vom Organismus toleriert wird, während ein schrittweiser Umbau in eine neue körpereigene Haut erfolgt.

In diesem Zusammenhang ist das Ergebnis eines Tierexperiments an Ratten (Wu et al., 2001) interessant. In diesem Versuch wurde das Verhalten einiger Zytokine (IL-1, IL-6, TNF- α) nach einer Transplantation mit rein allogenen, rein autologen und Mischtransplantaten (Verfahren wie ISG) beschrieben. Das Verhalten dieser Immunmediatoren gilt als klinischer Prognosefaktor und Indikator für den Immunstatus des Schwerstbrandverletzten (Pallua und von Bülow, 2002). Wu et al. zufolge bietet ihr Verlaufsmuster bei ISG zudem eine mögliche Erklärung für das Gelingen der Methode, da die Konzentration der jeweiligen Zytokine nach allen Transplantationsverfahren initial zwar anstieg, aber im Verlauf rein allogenen transplantierte Ratten anhaltend hohe Konzentrationen und rein autolog transplantierte Ratten fallende Zytokinspiegel aufwiesen, während bei der gemischten Transplantation es im Verlauf sowohl im autologen als auch im allogenen Bereich zu einem Abfall der Konzentrationen der Zytokine kam und sich die Konzentrationen im autologen und allogenen Bereich (bei Mischtransplantation) im Verlauf zunehmend angleichen. ISG Transplantate verhalten sich daher im zeitlichen Verlauf eher wie rein autologe Transplantate. Dies könnte erklären, warum der Fremdhautanteil bei Mischtransplantation nach der „Chinesischen Methode“ nicht generalisiert abgestoßen wird, sondern ein dauerhafter Umbauprozess in eine körpereigene Haut erfolgt.

I.3 Brandkatastrophen

I.3.1 Definition einer Brandkatastrophe

Man unterscheidet in Deutschland zwischen einem Massenanfall von Verletzten und einer Katastrophe.

Der DIN-Standard 13050 beschreibt einen Massenanfall als einen „Notfall mit einer größeren Anzahl von Verletzten oder Erkrankten sowie anderen Geschädigten oder Betroffenen, der mit der vorhandenen und einsetzbaren Vorhaltung des Rettungsdienstes aus dem Rettungsdienstbereich [örtlich] nicht versorgt werden kann“.

Im Gegensatz dazu ist eine Katastrophe per DIN 13050 „ein über das Großschadensereignis hinausgehendes Ereignis mit einer wesentlichen Zerstörung oder Schädigung der örtlichen Infrastruktur, das im Rahmen der medizinischen Versorgung mit den Mitteln und Einsatzstrukturen des Rettungsdienstes [überregional] alleine nicht bewältigt werden kann“.

Eine DIN-Definition einer Brandkatastrophe existiert nicht. Die ABA bietet hingegen eine ausdrücklichere Definition der Brandkatastrophe: „Bei einer Brandkatastrophe handelt es sich um ein Ereignis, bei dem die Anzahl der Verbrennungsoffer die Kapazität des lokalen Verbrennungszentrums zur optimalen Versorgung überschreitet. Hierbei kann es sich um einen Mangel an verfügbaren Betten, Chirurgen, Pflegekräften, Operationssaalpersonal, Material und anderweitigen Ressourcen handeln. Die Operationskapazität ist hierbei als die Kapazität definiert, welche die normale maximale Anzahl von Patienten um 50 % übersteigt“ (ABA Board of Trustees and Committee on Organization and Delivery of Burn Care, 2005).

I.3.2 Triage und zu erwartende Letalität

Die Triage ist ein essentieller Bestandteil in der Abwicklung eines Massenanfalles von Verletzten und einer Katastrophe. Sie dient zur Einschätzung der Schwere von Verletzung und somit zur Bestimmung von Behandlungsprioritäten (Domres, 1985) (Domres, 1991) (Domres, 2001). Die Einschätzung von Verbrennungsausmaß und Verbrennungstiefe und damit des Schweregrads einer Verbrennung ist ein höchst anspruchsvoller Vorgang, der häufig schon im Individualfall mit klinisch relevanten Fehleinschätzungen einhergeht (Heimbach et al., 1992) (Collis et al., 1999) (Atiyeh et al., 2005).

This table is based on national data on survival and length of stay.

Triage Decision Table of Benefit-to-Resource Ratio based on Patient Age and Total Burn Size										
Age/ years	Burn Size (%TBSA)									
	0 – 10%	11-20%	21-30%	31-40%	41-50%	51-60%	61-70%	71-80%	81-90%	91+%
0-1.99	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Low	Expectant
2-4.99	Outpatient	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Low
5-19.9	Outpatient	High	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Low
20-29.9	Outpatient	High	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium	Low	Low
30-39.9	Outpatient	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium	Low	Low
40-49.9	Outpatient	High	High	Medium	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Low
50-59.9	Outpatient	High	High	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Expectant	Expectant
60-69.9	High	High	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Low	Expectant	Expectant
70+	High	Medium	Medium	Low	Low	Expectant	Expectant	Expectant	Expectant	Expectant

Outpatient, survival and good outcome expected without requiring initial admission; *high benefit/resource*, survival and good outcome expected (survival $\geq 90\%$) with limited/short-term initial admission and resource allocation (length of stay, ≤ 14 days, one to two surgical procedures); *medium benefit-resource*, survival and good outcome likely (survival, $>50\%$) with aggressive care and comprehensive resource allocation, including initial admission (≥ 14 days), resuscitation, multiple surgeries; *low benefit-resource*, survival and good outcome $<50\%$, even with long-term, aggressive treatment and resource allocation; *expectant*, survival $<10\%$ even with unlimited, aggressive treatment.

Abbildung 5: Zu erwartende Letalität in einer Brandkatastrophe abhängig von Alter und TBSA (Quelle: ABA 2005)

Die Erfahrung in der Brandkatastrophe von Brazzaville (siehe Kapitel III.3) unterstreichen, dass nicht nur die Klassifikation einer Katastrophe als Brandkatastrophe für die Triage von Bedeutung ist, sondern auch die Ursache der Katastrophe. So zeigen beispielsweise durch eine Explosion verursachte Brandkatastrophen, wie im Falle von Brazzaville, zwar Brandverletzungen, aber nicht nur. Häufiger sind Kombinationsverletzungen („Blast Injuries“) zu beobachten.

Typischerweise sind die sogenannten „Blast Injuries“ durch vier Mechanismen bedingt (Tintinalli 2011). Zunächst erfolgt eine Schädigung der luftgefüllten Organe (bspw. Lunge, Darm) durch die Druckwelle im unmittelbaren Umfeld der Explosion. Dann erfolgen Verletzungen auf Grund umherfliegender Projektile (bspw. Trümmerteile). Drittens wird der Betroffene durch die Druckwelle selbst umhergeschleudert und viertens können durch strukturelle Schäden sekundäre Verletzungen erfolgen (bspw. Verbrennungen).

Zudem ist die präklinische Triage oftmals durch ein chaotisches „Load and Go“ der Rettungskräfte gestört. In Kombination mit sich „selbst einweisenden“ Betroffenen bedeutet dies für lokale Krankenhäuser eine regelrechte Flut an Betroffenen unterschiedlichster Schweregrade und kann zum zeitweiligen Zusammenbruch der medizinischen Versorgung führen (Welling et al., 2008). Dies kann die Überlebenswahrscheinlichkeit weiter negativ beeinflussen.

Die Triagekriterien in einer Brandkatastrophe sollten sich daher nicht nur am Patientengut ausrichten, sondern auch an den zur Verfügung stehenden Mitteln zur Versorgung und der Ursache für die Katastrophe. Es ist daher ersichtlich, dass Abbildung 5 regional zu überprüfen ist.

I.4 Fragestellung

Das Ziel dieser Abhandlung besteht darin, die Methode ISG zur Behandlung Schwerstbrandverletzter auf ihre Aktualität, internationale Bekanntheit und klinische Gebräuchlichkeit in der optimierten Individualmedizin (Industrienationen), unter begrenzten Möglichkeiten (Entwicklungsländern) und unter den erschwerten Bedingungen der Brandkatastrophe zu überprüfen.

Hierfür wird ein Review der Literatur seit der Erstbeschreibung der Methode durchgeführt und überprüft, was die Aussage zu folgenden Aspekten ist:

- aktueller Wissensstand
- Vor- und Nachteile der Methode
- geographische Verbreitung der Methode

Zudem soll die erste in Tübingen behandelte Kasuistik, rund 30 Jahre nach erfolgter Behandlung mit ISG, klinisch, histologisch und genetisch nachuntersucht werden, um Folgendes zu klären:

- klinische, histologische und genetische Langzeitergebnisse nach ISG
- Ist noch Fremdmaterial im transplantierten Bereich nachweisbar?

In der Diskussion sollen dann vordringlich folgende Aspekte diskutiert werden:

- Vor- und Nachteile der Methode
- Stellenwert der ISG in der Individualmedizin
- Stellenwert der ISG in Entwicklungsländern
- Stellenwert der ISG in der Brandkatastrophe

II. Material und Methodik

II.1 Nachuntersuchung der Kasuistik A.Q.

Der Brandverletzte (A.Q.) stand mit seinem behandelnden Arzt (Domres) seit seiner Behandlung in den 1980er Jahren kontinuierlich in Verbindung. Er äußerte diesem gegenüber den Wunsch einer Nachuntersuchung der transplantierten Haut. Zum einen klagte er neuerdings über leichte Beschwerden in den Narbenfeldern (Jucken), zum anderen war es ihm, als gläubigem Muslim, ein dringendes Anliegen zu wissen, ob noch Fremdhaut des Spenders in seinem Körper befindlich sei. Die aus diesem Grunde notwendige Gewebe- und Blutentnahme sowie die weitere Nachbehandlung wurden im German Medical Diagnostic Center Ltd. (Kabul, Afghanistan) durch Bundeswehrärzte durchgeführt. Mit dem Einverständnis von A.Q. erfolgte dann die weitere Untersuchung des gewonnenen Materials an der Eberhard Karls Universität in Tübingen. Weiterhin wurde versucht die originalen Akten über die Behandlung in Tübingen sowohl am Universitätsklinikum wie auch an der BG Klinik einzusehen. Diese konnten jedoch nicht mehr aufgefunden werden, da die Lagerfrist (in beiden Kliniken 25 Jahre) überschritten war. Daher beruhen die Angaben zum Patiententransport und zur Erstbehandlung von A.Q. im Gefechtsgebiet und in Pakistan vor allem auf Berichten von A.Q. gegenüber Mitarbeitern der Deutsch-Afghanischen Gesellschaft und die Informationen über die Behandlung in Tübingen auf Akten aus dem Besitz von Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Bernd Dieter Domres.

II.1.1 Fragebogen

Ein aus Tübingen an die Klinik in Kabul übersandter Fragebogen in englischer und deutscher Sprache wurde vom Patienten beantwortet und ausgefüllt. Da die Nachuntersuchung vor Ort nicht selbst durchgeführt werden konnte, wurden zudem Anmerkungen zu den gestellten Fragen an die Bundeswehrärzte in Kabul übersandt. Die gestellten Fragen überprüfen das klinische und soziale

Langzeitergebnis der Kasuistik. Der ausgefüllte Fragebogen wird im Kapitel „Ergebnisse“ vorgestellt.

II.1.2 Entnahme der Blutproben und Hautstanzen

Zur histologischen und genetischen Untersuchung wurden insgesamt vier Vollhautstanzen in Lokalanästhesie entnommen. Zwei der Vollhautstanzen wurden aus transplantierten Arealen am linken Oberschenkel gewonnen. Je eine davon wurde, nach zuvor erfolgter Rücksprache mit der Abteilung für Mikroskopische Dermatologie der Universitäts-Hautklinik (Dr. med. Gisela Metzler) und der Abteilung für Medizinische Genetik am Universitätsklinikum (Prof. Dr. med. Peter Bauer) Tübingen, in Formalin, die andere in NaCl-Lösung asserviert. Des Weiteren wurden zwei Vollhautstanzen aus unverletzter Haut am rechten Oberarm entnommen und, wie zuvor beschrieben, ebenfalls asserviert. Zur geplanten genetischen Untersuchung der Proben wurden jeweils 2 x 5 ml venöses Blut in Standard-EDTA-Röhrchen gewonnen. Beim Transport nach Deutschland war die Bundesluftwaffe behilflich.

II.1.3 Histologische Nachuntersuchung

In der Abteilung für Mikroskopische Dermatologie der Universitäts-Hautklinik wurden die Vollhautstanzen aufgearbeitet, geschnitten und mittels Hämatoxylin-Eosin und Elastica-van-Gieson-Methode gefärbt (Dr. med. Gisela Metzler). Diese Präparate wurden verglichen und ausgewertet und in der 50- und 70-fachen Vergrößerung fotografisch dokumentiert. Eine Auswahl der gewonnenen Bilder wird im Kapitel „Ergebnisse“ vorgestellt.

II.1.4 Genetische Nachuntersuchung

Die genetische Untersuchung (Prof. Dr. med. Peter Bauer) der eingereichten Materialien erfolgte in der Abteilung für Medizinische Genetik am Universitätsklinikum. Dort wurde genomische DNA von Blutzellen sowie aus je einer der gewonnenen Hautstanzen aus transplantiertem und nichttransplantiertem Gewebe gewonnen und amplifiziert (PCR Template Purification Kit, Roche, Mannheim; PowerPlex16, Promega, Karlsruhe, Germany). Die Amplicons wurden dann mittels Elektrophorese getrennt (ABI310, Applied Biosystems, Weiterstadt, Germany) und respektive Markerallele mit einer koanalysierten allelischen Leiter (Promega) verglichen. Auf diese Weise kann eine Aussage über die genetische Identität der Hautproben, ähnlich einer Vaterschaftsbestimmung, getroffen werden. Die Auflistung dieses Vergleichs ist im Kapitel „Ergebnisse“ abgebildet.

II.2 Review der Literatur zu ISG

Die Literatur wurde mittels der Onlinesuchmaschinen PubMed und Medpilot gezielt untersucht. Als Suchbegriffe wurden „skin“, „burns“, „burns surgery“, „graft“, „transplantation/methods“, „cadaver“, „allogenic“, „autologous“, „intermingled“, „mixed“, „chinese method“ und „disaster medicine“ einzeln oder in sinnhafter Kombination benutzt. Ausgehend von den so gefundenen Treffern, wurden relevante Querverweise verfolgt. Weiterhin wurden spezielle Zeitschriften, insbesondere solche mit auffällig vielen Treffern zum Thema, per Hand oder online durchsucht. So zusätzlich gefundene Arbeiten wurden ebenfalls mit in den erstellten Datensatz aufgenommen. Die Sammlung von Publikationen zum Thema ISG wurde dann tabellarisch in chronologisch absteigender Reihenfolge geordnet und zudem mit Informationen über Autor, Herkunftsland, Sprache, Zugänglichkeit über übliche Wissenschaftsportale (bspw. PubMed, Medline) und Veröffentlichungszeitpunkt ergänzt. Der Datensatz wird als Ganzes im Kapitel „Ergebnisse“ dargestellt. Er diene als Grundlage zur Gewinnung von Informationen zur Aktualität, geographischen

Verteilung und Zugänglichkeit und diese Eigenschaften (Erscheinungsjahr, Herkunftsland, Zugänglichkeit) wurden dem Datensatz hinzugefügt. Diese Informationen werden im Kapitel „Ergebnisse“ anhand weiterer Abbildungen aufgearbeitet und zur Beantwortung der Fragestellung (Kapitel I.4) vorgestellt. Ebenfalls dienten die gefundenen Publikationen zur Vorstellung der untersuchten Methode im einleitenden Kapitel und als Grundlage zur Diskussion. Alle gefundenen Publikationen sind in das Literaturverzeichnis der Dissertationsschrift aufgenommen worden.

II.2.1 Vorstellung der Methode ISG

ISG ist eine in China zur Zeit der Kulturrevolution entwickelte Methode zur Behandlung Schwerstbrandverletzter. Sie besteht aus einer Mischung von flächigen Fremdhaut-Sheets, durchsetzt mit kleinen autologen Hautinseln. Auf Grund des Immundefizits des Schwerstbrandverletzten wird der allogene Anteil zunächst toleriert, teilweise inkorporiert und nach Erholung abgestoßen. Die Indikation zum Einsatz der Methode sind insbesondere großflächige (> 60 % TBSA) Verbrennungen.

Grundlegendes Wissen und neuere Forschungsergebnisse zur Methode wurden bereits in der Einleitung, insbesondere in Kapitel I.2.2, vorgestellt.

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Schenkung einer von Yang erstellten Schrift mit persönlicher Widmung für Domres (Abbildungen 6 und 7) aus dem Jahre 1979. Neben dem historischen Wert (siehe Kapitel III.2.4) und ihrer Bedeutung für das Wissen um die Behandlung Schwerstbrandverletzter mit ISG in Tübingen zeigt sie exemplarisch den Heilungsverlauf einer mit ISG behandelten Verbrennungswunde. Wie neben anderem im Review zur ISG aufgezeigt werden wird (Kapitel III.2), gelangte mithilfe dieser Schrift – vermittelt durch Domres – das Wissen um ISG, noch vor der eigentlichen Erstveröffentlichung zur Methode durch Yang (1980) in einer westlichen Fachzeitschrift, in den Besitz der Forschergruppe „Koslowski“.

欢迎 Dr. Bernd Domres 来我们烧伤中心参观 希望今后相互合作

上海第二医学院附属瑞金医院烧伤科
1979.11.27

大面积三度烧伤的治疗

上海第二医学院附属瑞金医院烧伤科

本文所述大面积三度烧伤系指烧伤总面积超过80%（不包括一度烧伤）同时三度面积超过50%的病例。这类病人由于烧伤面积广泛，加之三度面积又超过了体表面积的一半，因此给治疗带来了新的问题和困难。自1966年4月至1972年4月，我们共收治该类病人36例，治愈12例（表1）。治愈病人中，最严重的一例总面积为99%，其中三度面积为94%（图1~3）。

表1 本组12例生存病例的一般资料

例号	性别	年龄(岁)	烧伤原因	烧伤总面积 [三度面积] (%)	主要并发症	三度焦面 处理方法	
						自然脱落	分次切 除+自然脱落
1	女	28	火	98[80]	绿脓杆菌败血症	√	
2	男	33	火	98[90]	金黄色葡萄球菌、变形杆菌、四联球菌败血症，同种血清性肝炎		√
3	女	8	火	80[60.5]	中毒性心肌炎		√
4	男	44	火	80[52]	产气杆菌、金黄色葡萄球菌、白葡萄球菌败血症，急性胃扩张，同种血清性肝炎，耳软骨炎	√	
5	男	33	火	91[72]	绿脓杆菌败血症		√
6	男	35	火	93.5[71.5]	金黄色葡萄球菌败血症，深静脉栓塞		√
7	男	41	火	87[50]			√
8	男	22	火	80[50]	耳软骨炎		√
9	男	40	火	82.5[75]	哮喘		√
10	男	17	火	99[94]	绿脓杆菌败血症		√
11	男	31	火	88[68]	深静脉栓塞，肝功能不良		√
12	男	26	火	88[61]	深静脉栓塞，黄疸，失盐性肾病，耳软骨炎		√

注：例2,5,9有肢体炭化（不包括手指或足趾干性坏死）或大片肌肉坏死

死亡的24例中，除4例全身焦炭型烧伤死于休克外，其余20例均死于创面脓毒症。大多数死亡病例的血培养均为阳性。死亡病人中，有半数生存时间在13天以上，其中5例的生存时间超过了20天。死亡组的平均总面积为94.1%，三度为80%。生存组平均总面积为88.3%，三度为68.7%。

大面积三度烧伤涉及医学上的问题是多方面的。本文重点介绍12例生存病例（以下简称本组病例）休克期补液、抗菌素的全身应用、三度创面处理以及后期随访的一些情况。

休克期的补液问题

我们总结了1958年5月至1965年12月我科住院病人休克期补液的情况。发现凡休克渡过平稳者，伤后第一个24小时的补液如下（不包括水份）：

体重15公斤以下的婴幼儿，每小时平均尿量为5~15毫升者，每1%烧伤面积、每公斤体重输入的胶体和晶体量平均为 2.0 ± 0.58 毫升；体重15~30公斤的儿童，每小时平均尿量为15~25毫升者，每1%烧伤面积、每公斤体重输入的胶体和晶体量平均为 1.8 ± 0.49 毫升；成人每小时尿量为20~40毫升者，每1%烧伤面积、每公斤体重的胶体和晶体量平均为 1.55 ± 0.37 毫升。胶体主要为全血及血浆；晶体为我科配制的平衡盐溶液（每1,000毫升内含钠离子151毫当量，氯离子103毫当量，碳酸氢根离子48毫当量）。胶体和晶体的比例大致为1:1。第二个24小时的补液量约为第一个24小时的一半。

本组病例烧伤后48小时内液体补充及尿量情况见表2。除例2、例10显示明显的个体差

Abbildung 6: Titelblatt der gewidmeten Schrift von Yang an Domres aus dem Jahre 1979 (Sammlung Domres)



Abbildung 7: Bildliche Darstellung des Einheilens von autologen Inseln in allogenen Sheets bei ISG; von der initialen Transplantation bis zur abschließenden Wundheilung (Sammlung Domres)

Die Übersetzung der Legende im linken unteren Teil von Abbildung 7 ergibt:

Bild 9 (links oben): Darstellung des Transplantationsmusters bei ISG. Die Eigenhautinseln sind $0,7 \text{ cm}^2$ groß und liegen in 1 cm Abstand zueinander. Bild 10 (rechts oben): 3 Wochen nach Transplantation. Die Eigenhautinseln expandieren zunehmend. Bild 11 (mittlere Reihe links): Zustand nach einigen Monaten (Zeit nicht näher definiert). Bild 12 (mittlere Reihe rechts): Zustand weitere Monate später (Zeit nicht näher definiert). Bild 13 (links unten): Variation der ISG mit „gemauertem“ Transplantationsmuster. Die blasseren Anteile stellen Fremdhaut, die dunkleren Anteile Eigenhaut dar. Bild 14 (Portrait): Haarwuchs nach 6 maliger Entnahme von Eigenhaut, „üppiger“ Haarwuchs.

II.2.2 Mögliche Vor- und Nachteile der Methode ISG

Anhand der gefundenen Publikation zu ISG wurden Überlegungen zu den Eigenschaften von ISG hinsichtlich möglicher Vor- und Nachteile der Methode unternommen. Diese Überlegungen zu den möglichen Vor- und Nachteilen der Methode werden in Kapitel III.2.5 als kurze Schlagwörtersammlung aufgelistet und später in Kapitel IV.3 diskutiert. Sofern andere Autoren bewertende Aussagen zu den Eigenschaften getroffen haben, werden diese im entsprechenden Kapitel der Diskussion angegeben. Eigene Überlegungen werden, durch Sekundärliteratur unterstützt, ebenfalls in Kapitel IV.3 besprochen. Da es sich nicht um spezifische, also nur der ISG zugehörige Eigenschaften handelt, werden, dem Rahmen der Arbeit entsprechend, Hinweise und kurze Vergleiche zu üblichen Alternativmethoden geboten.

II.3 Brandkatastrophe Brazzaville, Rep. Kongo, 04.03.2012

Am 4. März 2012 führte eine Explosion in einem Munitionslager der Armee zu einer Katastrophenlage, bei der 246 Zivilisten getötet und 1945 Menschen verletzt wurden. Unglücklicherweise befand sich das Munitionslager innerhalb eines zivilen Siedlungsgebiets im Bereich der Stadtgrenzen von Brazzaville, der Hauptstadt der Republik Kongo. Rasch nach den katastrophalen Ereignissen in Brazzaville wurde ein vom Auswärtigen Amt unterstütztes Team der Hilfsorganisation Humedica nach Brazzaville entsandt. Das Team bestand aus vier Ärzten (Domres, Fischer, Frick, Hecker), einer Krankenschwester und einem Koordinator. Aufgabenstellung des Teams war es, die entstandene Situation zu erfassen und in Absprache mit den offiziellen Behörden der Republik Kongo vorhandene medizinische Einrichtungen zu unterstützen. Der Hilfseinsatz und die gesammelten Beobachtungen werden in Kapitel III.3 vorgestellt und die Erfahrungen in der Diskussion genutzt, um ISG auf seine mögliche Tauglichkeit im Katastrophenfall zu bewerten. Ebenfalls dienen die vorgestellten Ereignisse zur Aufzeigung der besonderen Bedingungen zur Behandlung Schwerstbrandverletzter in Katastrophengebieten. Weiterhin wurde

Bildmaterial während der Einsatzzeit gewonnen, welches in dieser Arbeit an verschiedenen Stellen vorgestellt wird. Das Bildmaterial ist an entsprechender Stelle ausgewiesen.

III. Ergebnisse

III.1 Nachuntersuchung der Kasuistik A.Q.

III.1.1 Krankengeschichte

Die Krankengeschichte der nachuntersuchten Kasuistik beginnt 1982, mitten in den Wirren des sowjetisch-afghanischen Krieges. Der damals 21-jährige A.Q. wurde während eines Gefechts bei der Explosion eines Tanks lebensbedrohlich verletzt. Während einer Feuerpause konnte A.Q. vom Schlachtfeld evakuiert und zunächst in einem improvisierten Feldlager versorgt werden. Man beschloss A.Q. und weitere Schwerstverletzte über die Grenze nach Pakistan zu verbringen. Pakistan, welches sich durch die sowjetische Intervention und durch den damaligen Sowjet-Alliierten Indien von zwei Seiten bedroht fühlte, besitzt kulturell eine hohe religiöse und ethnische Identifikation mit Afghanistan. Daher war das Land einer der wichtigsten Rückzugsräume der afghanischen Seite und Sammelbecken für Verletzte und Flüchtlinge. Die großen Städte und Hauptverkehrswege Afghanistans befanden sich 1982 nahezu komplett in sowjetischer Hand und konnten daher von den afghanischen Kräften nicht genutzt werden. Die Landschaft in der Provinz Laghman, dem Verletzungsort A.Q.s, ist von den gebirgigen Zügen des Hindukuschs geprägt und gilt bis heute als raues und unwirtliches Gelände (Cass, 1998). Somit blieben nur unwegsames Terrain und „vergessene“ Pfade tief im Hinterland für den Patiententransport übrig. Die etappenmäßige Verlegung führte über den Chaiber-Pass und dann in das „Afghan Surgical Hospital“ (Region Peschawar; Pakistan). Bereits auf dem wochenlangen Transport rechneten seine

Kameraden jederzeit mit dem Versterben des „Freiheitskämpfers“, doch er erreichte Pakistan lebend. A.Q. hatte Vollhautverbrennungen von nahezu 50 % der KOF, die Wunden förderten übelriechenden grünen Eiter, die Muskulatur der Extremitäten war großflächig zerstört und bereits atrophiert, die Beweglichkeit der Kniegelenke vollkommen aufgehoben.



Abbildung 8: Wundstatus A.Q., Pakistan (Sammlung Domres)

Bei der Aufnahme im zuvor genannten Hospital wurde A.Q. vom restlichen Patientengut isoliert, seine Wunden mittels steriler Verbände abgedeckt und Flüssigkeit intravenös zugeführt. Es erfolgte weiterhin der Einsatz von lokalen und systemischen Antibiotika und es wurden Schmerzmittel sowie zehn Vollbluttransfusionen verabreicht, ein Débridement oder gar eine Hauttransplantation wurden aber nicht durchgeführt. Daher verschlechterte sich die Vitalsituation von A.Q. im Verlauf zunehmend. Ein junger afghanischer Arzt, der in Deutschland studiert hatte (Mogadeddi Senior, später Vorsitzender der Deutsch-Afghanischen Gesellschaft), erfuhr erst Anfang 1983 während eines humanitären Hilfseinsatzes, also bereits einige Monate nach dem Trauma von A.Q., davon und beschloss den offenbar mit einem starken Lebenswillen versehenen Patienten aus Afghanistan zu evakuieren. Zu diesem Zweck suchte er Kontakt zu deutschen Offiziellen. So wurde der Kontakt durch Mogadeddi

Senior zu Jürgen Todenhöfer hergestellt, damals im Auftrag der Bundesregierung vor Ort. Todenhöfer nahm daraufhin Kontakt mit Domres auf. Dank Domres' Verbindungen zur Björn-Steiger-Stiftung konnte dieser den Flugtransport des Patienten in die Universitätsklinik Tübingen vorbereiten und später selbst durchführen.



Abbildung 9 und 10: Domres A.Q., Durchführung des Lufttransports von A.Q. nach Tübingen (Sammlung Domres)

Im Verlauf des Jahreswechsels 1983/1984 wurde der Patient schließlich nach Deutschland verlegt. Dort wurde er federführend von der Tübinger Arbeitsgruppe um Professor Dr. med. Leo Koslowski versorgt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in Tübingen waren die Verbrennungswunden weiterhin infiziert und der Patient in einem vital bedrohlichen Zustand. Das linke Knie befand sich auf Grund einer Kontraktur in Beugehaltung und der Patient litt aufgrund von Durchfällen infolge einer Infektion mit Hakenwürmern unter extremer Kachexie. Des Weiteren wurden Blasensteine und eine Perforation des rechten Trommelfells festgestellt. Nachdem die Konstitution von A.Q. mittels antiinfektiver Therapie, Volumenmanagement und Ernährung stabilisiert werden konnte, wurde ein Débridement der verbrannten Areale durchgeführt und das kontrakte Knie mittels eines Fixateurs externe versorgt.

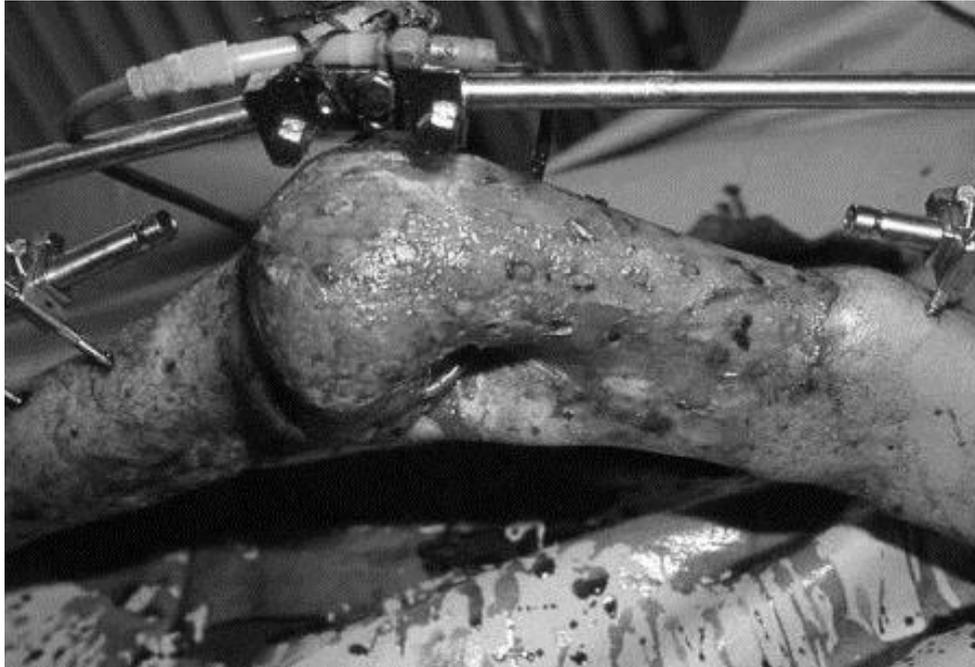


Abbildung 11: Knie von A.Q. Versorgung mittels Fixateur externe am UKT (Sammlung Domres)

Kurz darauf erfolgte die erste Hauttransplantation zweizeitig. Zur Vorbereitung der geplanten Intermingled Skin Transplantation wurden die Brandwunden des Patienten zunächst mit frischen Allograft-Transplantaten bedeckt. Diese Allograft-Transplantate wurden zuvor durch Ausschneiden von ungefähr 0,5 cm² großen Löchern im Abstand von rund einem Zentimeter vorbehandelt. Drei Tage nach der Wundabdeckung mit allogener Haut erhielt der Patient dann die zweite Hauttransplantation. Die zuvor ausgeschnittenen Löcher wurden nun mit autologen Hautinseln, entnommen vom Schädel des Patienten, gefüllt. Diese eingesetzten Inseln gingen zum Großteil gut an. An wenigen Stellen (etwa 5 %) zeigte sich kein ausreichendes Anwachsen der autologen Inseln. Daher wurde rund einen Monat später eine partielle Neudeckung dieser Hautflächen notwendig. Weiteres Bildmaterial zur Kasuistik ist nicht vorhanden. Rund 15 Monate nach Beginn der Therapie in Tübingen konnte A.Q. unter Zuhilfenahme eines Gehstocks selbstständig gehen und die notwendigen täglichen Routinen wie Waschen, Ankleiden und Essen ohne Hilfestellung durchführen. Zum Abschluss der Therapie erfolgten die Entlassung des Patienten und der Rücktransport in sein Heimatland, in dem A.Q. bis heute lebt und arbeitet.

III.1.2 Fragebogen

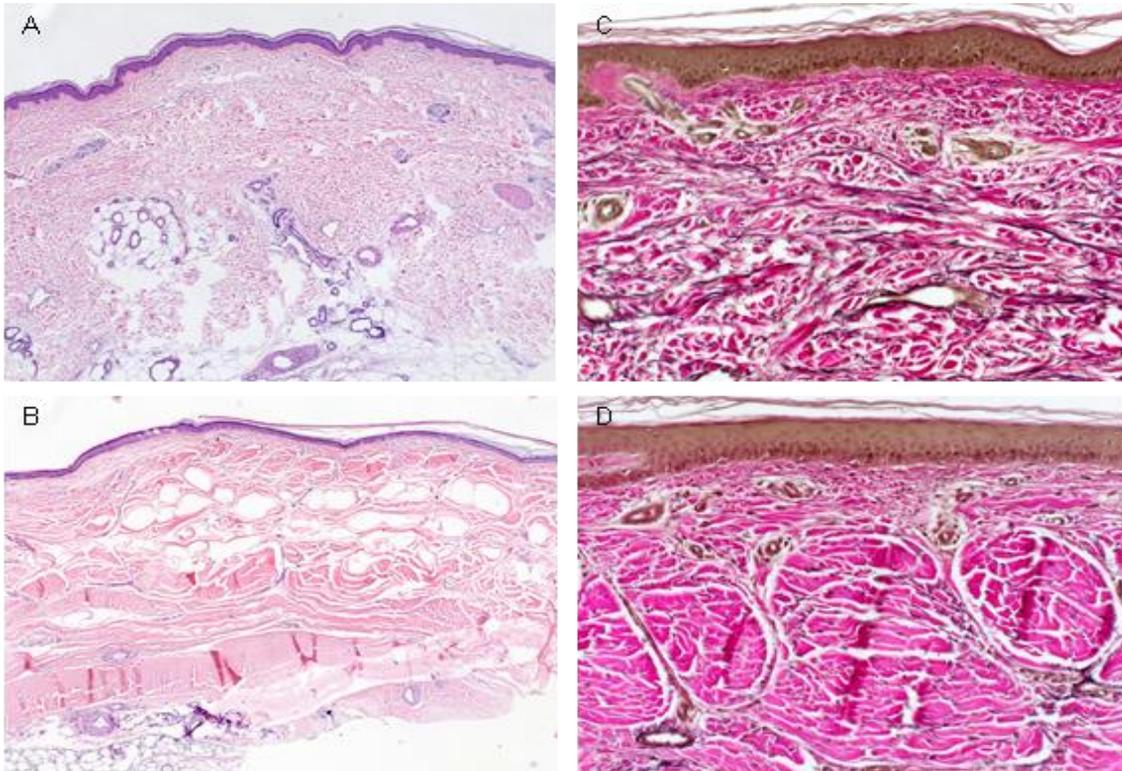
Im Folgenden wird der im Kapitel „Material und Methodik“ beschriebene und von A.Q. beantwortete Fragebogen im Original abgebildet:

Fragebogen /
Questions for Abdul Qahir

1. Fühlen Sie Schmerzen im Bereich der transplantierten Haut?
Do you feel any pain in the area, where you have received a skin transplant?
NO
2. Spüren Sie sensible Irritationen im Bereich der transplantierten Haut? D.h. empfinden Sie Kribbeln, Ameisenlaufen oder dergleichen?
Do you have any irritating sensation in the area of the transplant? Do you sense any tingling, itching etc.?
yes
3. Kommt es im Bereich der transplantierten Haut leichter zu Verletzungen?
Is the area of skin transplant more prone to injuries as compared to other skin areas
yes
4. Hat sich überschüssiges Narbengewebe gebildet?
Have you noticed any extraordinary development of scar tissue?
No
5. Gibt es Kontrakturen, d.h. krampfartige Verspannungen der Muskulatur im Narbenbereich?
Are there any contractures in the musculature, where the scars are present?
No
6. Sind einige oder keine der Symptome im Verlauf der Behandlung aufgetreten und wieder verschwunden?
Have you seen any or some symptoms that appeared and disappeared during the course of the treatment?
Pain, inflammation, Swelling
7. Sind weitere Behandlungen im Zusammenhang mit der transplantierten Haut im Verlauf der Jahre notwendig geworden?
Over the years, did you need any additional treatment regarding the skin transplant?
No, just kidney operation.
8. Sind Sie noch berufstätig?
Are you still working?
yes, I am a shopkeeper in Laghman.
9. Wenn ja, in welchem Bereich?
If you are working, what are you doing?
I, am a Shopkeeper in Laghman province.
10. Haben die Narben Sie im Verlauf Ihrer beruflichen Tätigkeit beeinflusst?
Have the scars hampered your professional activity?
A little bit.
11. Ist Ihr Privatleben durch Narben beeinträchtigt?
Have the scars affected your private life?
Yes, because 3 of my children are abnormal one girl is deaf and can't speak.
12. Stört Sie das kosmetische Ergebnis?
Are you bothered with the cosmetic result of the treatment?
No,

Abbildung 12: Fragebogen von A.Q. beantwortet; Vorder- und Rückseite der Originalversion zwecks Übersichtlichkeit auf einer Seite zusammengefügt

III.1.3 Histologische Nachuntersuchung



A: unverletzte Haut Oberarm rechts, HE, 50-fache Vergrößerung. B: transplantierte Haut Oberschenkel links, HE, 50-fache Vergrößerung. C: unverletzte Haut Oberarm rechts, E.v.G., 70-fache Vergrößerung. D: transplantierte Haut Oberschenkel links, E.v.G., 70-fache Vergrößerung

Abbildung 13: Histologische Schnittbilder von A.Q.; Vergleich transplantierte Haut (ISG) zu unverletzter Haut

Das histologische Bild des unverletzten Hautareals (rechter Oberarm) zeigt in der H.E.-Färbung und EvG-Färbung einen regelrechten Aufbau der Haut mit Epidermis, Plattenepithel, Basalmembran, Hautanhangsgebilden, elastischen Fasern, Muskelfasern und Subkutis. Im Vergleich zu den unverletzten Hautarealen ist im Bereich der transplantierten Haut (linker Oberschenkel) das Epithel der Epidermis dünner, die papilläre Struktur ist aufgehoben und Hautanhangsgebilde fehlen. In der Schicht der elastischen Fasern ist vergleichsweise mehr Fettgewebe enthalten. Stärker ausgeprägt sind zudem die Faserstrukturen der Narbe. Das Ergebnis ähnelt dem von rein autologen Spalthauttransplantaten.

III.1.4 Genetische Nachuntersuchung

Alle DNA-Marker-Profile erweisen sich als identisch und unterstützen so die Vermutung, dass das Allo-Transplantat vollständig durch intrinsische Zellen ersetzt wurde. Obwohl ein Minute Chimerism in der SKIN2-Probe bestand, zeigt die große Mehrzahl des DNA-Materials der transplantierten Region (> 90 %) wirtsspezifische DNA.

		Sample ID		
Marker	Localization	REF	SKIN1	SKIN2
D5S818	5q21-31	11 12	11 12	11 12
D13S317	13q22-31	9 11	9 11	9 11
D7S820	7q11.21-22	11 11	11 11	11 11
D16S539	16q24-qter	11 11	11 11	11 11
CSF1PO	5q33.3-34	12 14	12 14	12 14
PentaD	15	11 13	11 13	11 13
Amelogenin	X: p22.1-22.3 Y: p11.2	X Y	X Y	X Y
vWA	12p12-pter	15 16	15 16	15 16
D8S1179	8	13 14	13 14	13 14
TPOX	2p23-2per	11 11	11 11	11 11
FGA	4q28	22 25	22 25	22 25
D3S1358	3p	17 17	17 17	17 17
TH01	11p15.5	9 9,3	9 9,3	9 9,3
D21S11	21	30 33,2	30 33,2	30 33,2
D18S51	18q21.3	13 20	13 20	13 20
PentaE	21	11 13	11 13	11 13

Abbildung 14: DNA-Markerallele für Referenz (REF), untransplantierte (SKIN1) und transplantierte (SKIN2) Hautareale

III.2 Review der Literatur zu ISG

III.2.1 Datensatz des Reviews

Erstautor	Jahr	Herkunft	Inhalt	Einsehbar
Li, Zhi-qing	2012	China	Klinisch	Nein
Huang, Bo-gao	2009	China	Klinisch	Nein
Liao, Zheng-jiang	2008	China	Klinisch	Nein
Gao Cheng-jin	2008	China	Experimentell	Nein
Shi, Jian-quan	2008	China	Klinisch	Nein
Domres, B	2007	Deutschland	Klinisch	Ja
Peng, Dai-Zhi	2007	China	Klinisch	Nein
Coruh, Atilla	2005	Türkei	Klinisch	Ja
Saitoh, D	2005	Japan	Klinisch	Ja
Qing, Chun	2004	China	Experimentell	Nein
Lu, Guo-Zhang	2003	China	Experimentell	Nein
Cao, Yingping	2003	China	Experimentell	Ja
Ding, Ren	2002	China	Experimentell	Nein
Shen, Chuanlai	2002	China	Experimentell	Nein
Wu, J	2001	China	Experimentell	Ja
Qaryoute, S	2001	Saudi-Arabien	Klinisch	Ja
Ding, R	2000	China	Experimentell	Nein
Li, X	2000	China	Experimentell	Nein
Zahng, Q	1999	China	Experimentell	Nein
Germann, G	1995	Deutschland	Klinisch	Ja
Hettich	1992	Deutschland	Experimentell	Ja
Phipps, AR	1991	Großbritannien	Klinisch	Ja
Yeh, FL	1990	China	Klinisch	Ja
Kistler, D	1989	Deutschland	Experimentell	Ja
Hufnagel, B	1989	Deutschland	Experimentell	Ja
Kistler, D	1989	Deutschland	Experimentell	Ja
Hafemann, B	1989	Deutschland	Experimentell	Ja
Kistler, D	1989	Deutschland	Klinisch	Ja
Kistler, D	1988	Deutschland	Experimentell	Ja
Gao, Zhi-Rhen	1986	China	Klinisch	Ja
Bäumer, F	1985	Deutschland	Klinisch	Ja
Hettich, R	1984	Deutschland	Klinisch	Ja
Ding, YL	1983	China	Klinisch	Ja
Li YY	1983	China	Experimentell	Ja
Li, YY	1982	China	Experimentell	Ja
Yang, ZJ	1982	China	Klinisch	Nein
Chih-chun, Y	1982	China	Klinisch	Ja
Ding YL	1982	China	Klinisch	Nein
Gang, RK	1981	Schweden	Experimentell	Ja
Li, YY	1981	China	Experimentell	Nein
Min, J	1981	China	Experimentell	Nein
Yang, CC	1980	China	Klinisch	Ja
2nd Med. Coll.	1978	China	Klinisch	Nein
2nd Med. Coll.	1975	China	Klinisch	Nein
2nd Med. Coll.	1973	China	Klinisch	Nein

Abbildung 15: Datensatz „Review ISG“

III.2.2 Aktualität der Methode

ISG ist auf den ersten Blick immer noch aktuell, da sich auch in neuerer Zeit Publikationen zum Thema finden lassen. Schriften zur „Chinesischen Methode“ finden sich also von 1973 (Erstbeschreibung) bis 2012 (aktuellste Publikation), allerdings erscheint die Gesamtzahl der Treffer gering. Im zeitlichen Ablauf (Publikationen pro Jahr) zeigt sich folgende Situation:

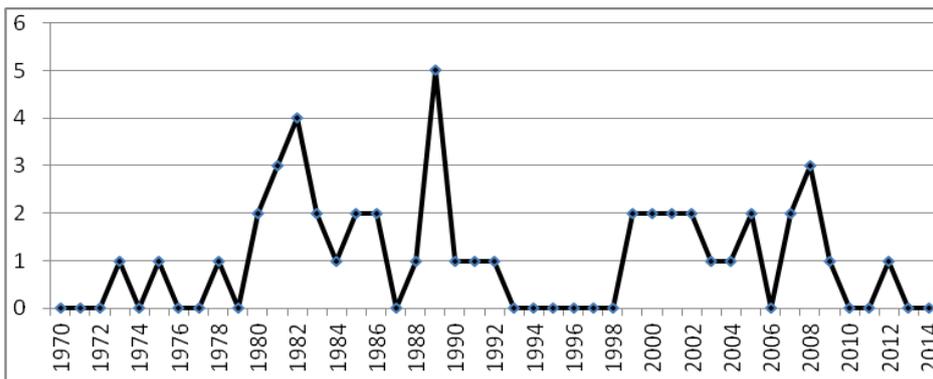


Abbildung 16: Publikationen pro Jahr seit 1970

Sichtbar wird so, dass die Publikationstätigkeit über den untersuchten Zeitraum hinweg Schwankungen aufweist. Ein Großteil der Veröffentlichungen findet sich rund um die 1980er Jahre und dann nochmalig insbesondere im Jahrzehnt nach 2000. Fasst man die Publikationstätigkeit in Dekaden zusammen, so ergibt sich:

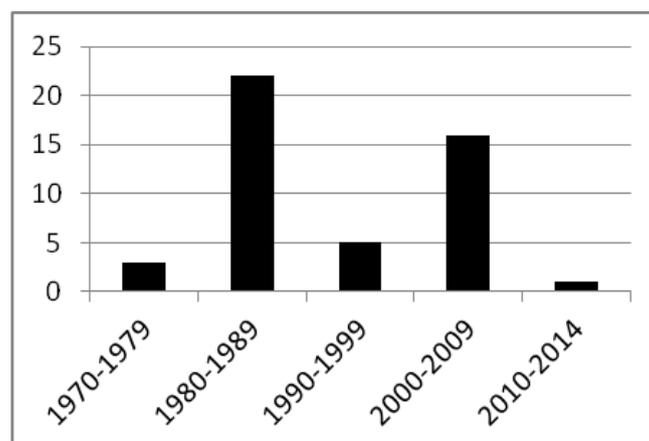


Abbildung 17: Anzahl Publikationen pro Dekade seit 1970

Daraus lässt sich ableiten, dass die Methode nicht zu allen Zeitpunkten von gleichem Interesse für die Wissenschaft in der Verbrennungsmedizin weltweit war bzw. ist. Dies wird umso deutlicher, wenn man die regionale Verteilung, also das Herkunftsland der Publikationen, genauer betrachtet.

III.2.3 Regionale Unterschiede in der Aktualität: die VR China im Vergleich zum Rest der Welt

Ein herausforderndes Problem bei der Erstellung des Datensatzes war die Zugänglichkeit der Literaturquellen. Die Ursache hierfür liegt darin, dass ein beträchtlicher Anteil der Publikationen nur in chinesischsprachigen Journalen erschienen ist. Diese bieten nur selten vollständige englische, französische oder deutsche Übersetzungen oder zumindest Abstracts. Rund die Hälfte des Datensatzes wurde mit diesem Hintergrund erstellt.

Dies legte nahe, dass es einen Unterschied in der regionalen Aktualität der Methode gibt. Daher wurde der Datensatz daraufhin untersucht. Die Ergebnisse dieser Analyse werden auf den folgenden Seiten vorgestellt.

Unterteilt man den Datensatz nach der Herkunft in Untergruppen von Schriften von „innerhalb“ und von „außerhalb“ der VR China, so zeigt sich folgender zeitlicher Verlauf:

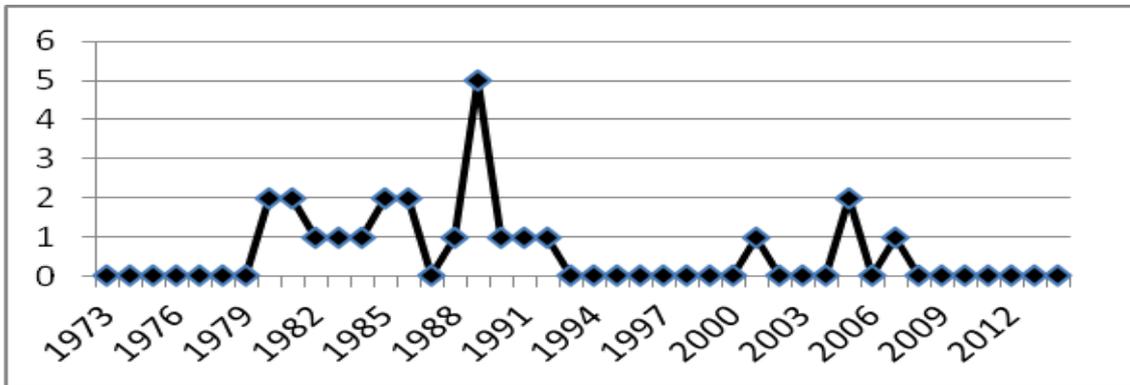


Abbildung 18: Trefferverteilung „außerhalb“ der VR China

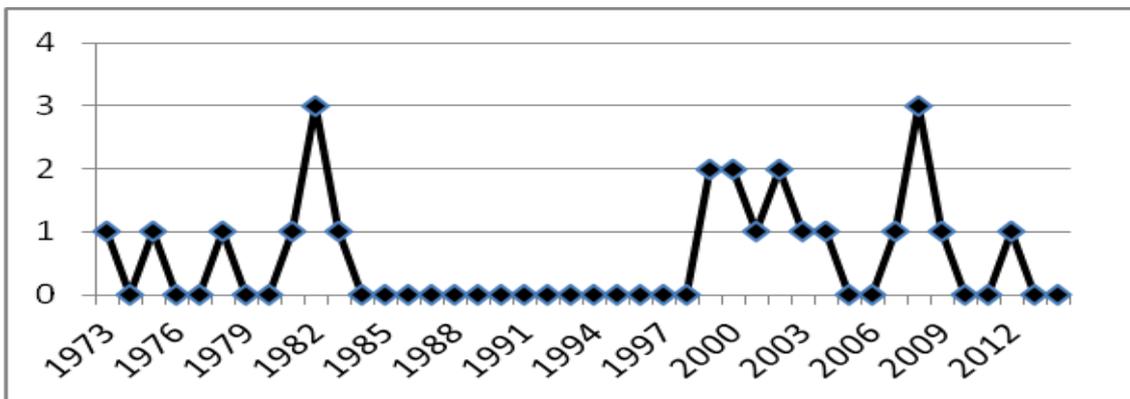


Abbildung 19: Treffer „innerhalb“ der VR China

Der Vergleich beider Abbildungen zeigt, dass die Schriften von innerhalb der VR China, zumindest zeitlich, aktueller sind als jene aus dem Rest der Welt. So sind die Jahre nach 1980-89 im Wesentlichen von chinesischen Schriften geprägt, während Schriften von „außerhalb“, insbesondere aus dem Westen, dann eher Ausnahmen darstellen.

Dies zeigt sich auch, wenn man die zur Veröffentlichung genutzten Fachjournale betrachtet. Für die Nachforschungen zur Methode erwiesen sich zwei Journale als besonders relevant (Chin J of Burns und Burns):

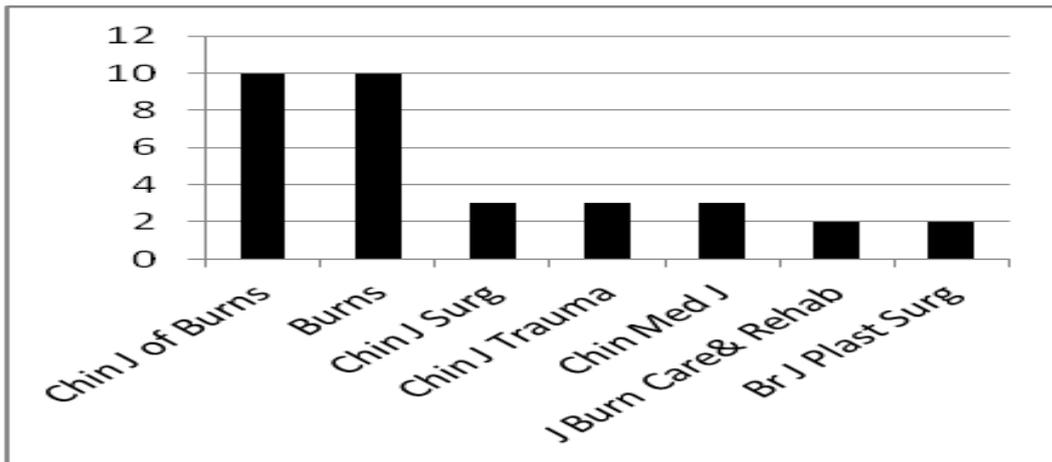


Abbildung 20: Publikationen in Journalen mit zwei oder mehr Treffern

Auf den ersten Blick erscheint das Interesse an der Methode, in diesem Fall die Publikationstätigkeit, in beiden Journalen als gleich stark ausgeprägt. Vergleicht man die Publikationen in beiden Journalen im zeitlichen Verlauf, so ergibt sich auch hier ein sichtbarer Unterschied in der regionalen (innerhalb und außerhalb der VR China) Aktualität:

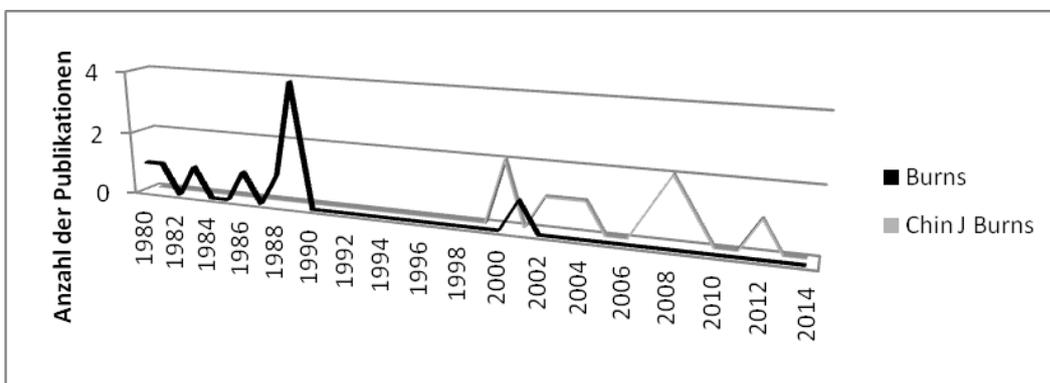


Abbildung 21: Vergleich der Veröffentlichungen „Burns“ und „Chin J (of) Burns“

Zusammengefasst bedeutet dies, dass die Publikation von Yang (1980) - die erste Veröffentlichung über die Methode in einem westlichen Journal - ein internationales Echo in Fachkreisen ausgelöst hat, welches jedoch in neuerer Zeit verstummt ist. Als Schlussfolgerung liegt es daher nahe, dass die Methode

ISG außerhalb der VR China mittlerweile nicht mehr im Fokus der Forschung in der Verbrennungsmedizin ist und zunehmend in Vergessenheit gerät. Im Gegensatz dazu wird in chinesischen Fachjournalen über die Methode weiterhin publiziert, wobei diese Schriften dem Rest der Welt nur schwer zugänglich sind (siehe hierzu Tabelle 14).

III.2.4 Die Bundesrepublik Deutschland und ISG

Wie im vorherigen Kapitel gezeigt, ist ISG in der VR China gut bekannt, wird klinisch angewendet und weiterhin erforscht. Im Rest der Welt hingegen scheint ISG nur eine Außenseiterrolle zu besitzen. Untersucht man die Gruppe der Publikationen von außerhalb der VR China, so sticht eine Nation besonders hervor: die Bundesrepublik Deutschland. Außer der VR China und der Bundesrepublik weisen keine weiteren Nationen vergleichbares Interesse an ISG auf.

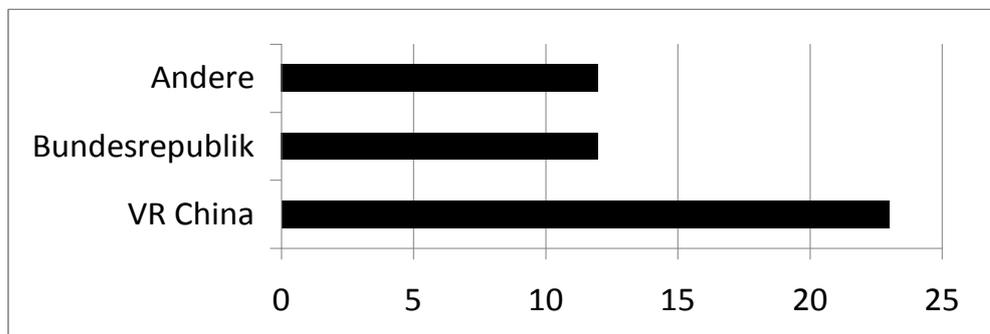


Abbildung 22: Anzahl Treffer aus der VR China im Vergleich zur Bundesrepublik und anderen Nationen

11 der nichtchinesischen Publikationen entstammen aus der Bundesrepublik Deutschland. 8 dieser 11 deutschen Publikationen nennen Domres, Hettich, Kistler und Koslowski als Autoren.

Zusammen bildeten sie die Forschungsgruppe „Koslowski“ am UK Tübingen. Wie bereits unter „Material und Methodik“ beschrieben, erfuhren diese Forscher

schon vor der Erstveröffentlichung in westlichen Fachzeitschriften von der Methode ISG (siehe Abbildung 6 u. 7). Keine andere Forschergruppe außerhalb der VR China hat sich vergleichbar hervorgetan. Das Jahr mit der insgesamt höchsten Trefferzahl (1989) ist beispielsweise alleine durch die Schriften dieser Gruppe geprägt. ISG hat daher am Standort Tübingen eine wissenschaftliche Tradition. Unter diesem Gesichtspunkt ist es nicht verwunderlich, dass die letzte deutsche Publikation von Domres (2007) und somit wiederum aus Tübingen stammt.

III.2.5 Mögliche Vor- und Nachteile der Methode ISG

Die Untersuchung der Literatur führte zu Überlegungen hinsichtlich möglicher Vor- und Nachteile der Methode. Diese werden im Folgenden aufgelistet und dann in der Diskussion ausführlich besprochen. Sofern diese Eigenschaften auf Feststellungen anderer Autoren beruhen werden diese dort benannt.

Nachteile von ISG:

- Möglichkeit bestehender Infektionen des homologen Transplantatanteils
- Arbeitsaufwand
- Ästhetisches Endergebnis
- Religiöse und ethische Vorbehalte

Vorteile von ISG:

- Experimentell und klinisch erprobt
- Senkung der Letalitätsrate großflächig Schwerstbrandverletzter
- Frühzeitige permanente Deckung von Brandwunden
- Geringe Kosten

III.3 Erfahrungen in der Brandkatastrophe von Brazzaville

III.3.1 Entwicklung der Katastrophenlage

Am 4. März 2012 gegen acht Uhr morgens führte eine Explosion in einem Munitionslager der Armee zu einer Katastrophenlage, bei der, wie Nachforschungen des Humedica-Teams ergaben, mindestens 246 Menschen getötet und 1945 Menschen verletzt wurden. Unglücklicherweise befand sich das Munitionslager innerhalb eines zivilen Siedlungsgebiets der Millionenstadt Brazzaville, was die Auswirkungen des Schadensereignisses wesentlich verkomplizierte. Die Explosion wurde von Augenzeugen als „gigantisch“ beschrieben. Die Ausläufer der Schockwelle wurden sogar auf der anderen Seite des Flusses Kongo im rund 20 Kilometer entfernten Kinshasa (Hauptstadt der Demokratischen Republik Kongo) wahrgenommen.

Innerhalb der ersten Stunde nach der Hauptexplosion folgten mehrere kleinere Explosionen. Diese waren bedingt durch mittlerweile verstreute Kampfstoffe (Patronen, Granaten und anderes explosives Material). In dieser Frühphase herrschte die Angst vor einem Aufflammen ziviler Unruhen oder einer Verlagerung der Kämpfe (langjähriger Bürgerkrieg) von der Demokratischen Republik Kongo in die Republik Kongo. Auf Grund der unsicheren Situation und des unklaren Hergangs sperrten das Militär und Polizeikräfte den Zugang zur Gefahrenzone anfänglich vollständig.

Die Rettungsaktionen direkt nach den Explosionen und auch in den folgenden Stunden waren schlichtweg chaotisch. Die Gesamtsituation wurde zusätzlich erschwert, da sich auch Ersthelfer, Feuerwehrleute, Polizisten und medizinisches Fachpersonal unter den Opfern befanden. Nachdem der Zugang zur Gefahrenzone schließlich geregelt war, konnten die Verletzten abtransportiert werden.

III.3.2 Medizinisches Assessment

Die Republik Kongo verfügt nicht annähernd über ein dem deutschen Standard entsprechendes Rettungswesen. Die Betroffenen wurden daher ohne Triage und notfallmedizinische Grundversorgung direkt durch private Transporte in die umliegenden Krankenhäuser verbracht. In Brazzaville selbst und auch im Rest des Landes gibt es kein spezialisiertes Brandverletzentzentrum. Die aufnehmenden Häuser waren auf das Ausmaß der Verletzungen in Menge und Schwere in keiner Weise vorbereitet, oder durch das Ereignis sogar selbst in Mitleidenschaft gezogen worden. Insgesamt gibt es sechs Krankenhäuser innerhalb der Stadtgrenzen, von denen ein Hospital, ein Level-2-Zentrum für rund 30.000 Menschen im Versorgungsgebiet, während der Explosion zerstört wurde. Die vorhandenen Blutbanken und Materiallager waren bereits Stunden nach der Katastrophe regelrecht „geplündert“ und hatten keine nennenswerten Reserven mehr.

Nachforschungen des Humedica-Teams ergaben, dass von den insgesamt 1945 Verletzten 87 bei oder kurz nach der Ankunft in den verschiedenen Krankenhäusern verstarben. Am vierten Tag nach den Explosionen waren erst 92 Patienten operiert, während 293 noch auf einen notwendigen Eingriff warteten. 56 Patienten wurden von Level-2/3-Hospitälern in Level-1-Krankenhäuser verlegt. Bei den noch ausstehenden Operationen handelte es sich im Wesentlichen um Frakturen der oberen und unteren Extremitäten, „Second Look“- Indikationen und Verbrennungen. Weiterhin entwickelte sich rasch eine weiterführende humanitäre Notlage, da rund 15.000 Menschen obdachlos wurden (sog. Internally Displaced Persons, IDP). Sie wurden in provisorischen Lagern notdürftig untergebracht. Bereits früh bestand Anlass zur Sorge, dass es zur Entwicklung von Seuchen (bspw. „water-born infections“ wie die Cholera) kommen würde. Es mangelte an einer ausreichenden Versorgung mit reinem Trinkwasser, und Schmutzwasser vermischte sich zunehmend mit den wenigen natürlichen Reserven.

III.3.3 Versorgung von Brandverletzten

Während des zweiwöchigen Hilfseinsatzes des Humedica-Teams standen daher insbesondere Maßnahmen zur Vitalstabilisierung der Betroffenen und Eingriffe im Sinne der „Damage Control Surgery“ im Vordergrund. Zur Versorgung Brandverletzter besaß das Team, dank einer Spende des Deutschen Textilinstitutes in Denkendorf, einige Sheets Suprathel® und, dank einer Spende der BG Unfallklinik Tübingen, ein Mesh-Gerät. Auffallend war, dass die Verletzten mit Verbrennungen Kombinationstraumata (siehe auch Kapitel I.3.2) erlitten, aber keine großflächig Brandverletzten zu behandeln waren. Diese waren zum Zeitpunkt der Ankunft in Brazzaville (3. Tag nach der Explosion) bereits verstorben. Unsere Nachforschungen ergaben, dass die so Betroffenen entweder unmittelbar in der Folge der Explosion ihren Verletzungen erlagen oder sie verstarben, auf Grund von fehlenden Möglichkeiten zur Behandlung von großflächig Schwerstverbrannten, in der Schockphase.

Vom Humedica-Team behandelte Brandwunden wurden mit Priorisierung von Gesicht und Händen debridiert und mit Suprathel® zur späteren Transplantation konditioniert bzw. bereits initial mit Mesh-Grafts oder Vollhauttransplantaten (Reverdin) versorgt. Sorge bereitete vor allem der fehlende Nachschub an medizinischem Material (bspw. Suprathel®), eine unzureichende Kühlkette (bspw. zur Lagerung von Suprathel®) und das nahezu völlige Fehlen von intensivmedizinischen Möglichkeiten. ISG kam nicht zum Einsatz, obwohl das Team auf einen Einsatz der Methode vorbereitet war. Aus Sicht des Humedica-Teams bestand eine Indikation zum Einsatz bei sehr großflächig Schwerstverbrannten (> 50-60 % KOF).

Im Folgenden wird die Kasuistik eines 52-jährigen Mannes vorgestellt, dessen Verletzung auf Grund von brennenden Trümmerteilen bedingt wurde.

A: Modifikation einer herkömmlichen i.v. - Infusion zur oralen Ernährung, hier gefüllt mit Cola. B: Der Patient nutzt die modifizierte i.v. - Infusion eigenständig zum Trinken. C: Die Ehefrau „füttert“ den Patienten. Zusatzkasten: Informationen zu dem Patienten.



Patient B., 52 Jahre alt, Vater von 2 Kindern. Insgesamt ca. 20% TBSA II.-III.° Verbrennung: Gesicht 5%, rechter Thorax 5%, rechter Arm und Schulterblatt 10%.

Triage: Schwerstbrandverletzter, V.a. Inhalationstrauma. Erstkontakt 4 Tage nach Explosion. Übernahme von einem südafrik. Unfallchirurgischen Team. Seit Tagen keine Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Visus voll eingeschränkt, Mundöffnung nicht möglich. Z.n. Fasciotomie und Teildébridement rechter Arm am 2. Tag nach Trauma. Zum Abschluss der Behandlung: Visus regelrecht, Patient voll kommunikationsfähig, orale Ernährung möglich, Infektion rechter Ellenbogen. Patient im Verlauf ins Ausland verbracht. Dort permanente Wundbedeckung.



Abbildung 23: Behandlung eines Schwerstbrandverletzten in der Brandkatastrophe vom 04.03.2012



A: Verbrennung II.-III. Zustand zu Beginn der Behandlung durch das HUMEDICA-Team Grades des gesamten Gesichtes, des rechten Armes sowie des rechten vorderen und seitlichen Brustkorbs. B: Befund nach ausgiebigem wiederholten Wunddébridement. C: Ursprungsbefund Gesicht. D: Erstellen einer Suprathel® Maske zur temporären Deckung des Gesichtes nach Wunddébridement. E: Anpassen der Suprathel® Maske. F: Endergebnis des II.- III.gradig verbrannten Gesichtes nach 8 Tagen Behandlung mit einer Suprathel® Maske. nun vorbereitet zur definitiven Deckung.

Abbildung 24: Behandlung eines Schwerstbrandverletzten in der Brandkatastrophe vom 04.03.2012



Abbildung 25: Endergebnis der Kasuistik aus Brazzaville nach Abschluss der Behandlung im Ausland

IV. Diskussion

IV.1 Diskussion der Nachuntersuchung von A.Q.

Die nachuntersuchte Kasuistik A.Q. ist der aktuellen Literatur zu Folge die erste in Deutschland mit ISG durchgeführte Transplantation. A.Q. ist, wenn man so will, auch Teil der Tradition rund um ISG am Standort Tübingen (siehe Kapitel III.2). Im Nachgang zur Behandlung von A.Q. forschten vor allem die Ärzte der „Gruppe Koslowski“ (Domres, Hettich, Kistler) an der Methode.

Die klinische Nachuntersuchung zeigte, dass A.Q. keine wesentliche Einschränkung durch die Verbrennungsverletzung behielt. Er ist beruflich aktiv, hat eine Familie gegründet und nimmt am Sozialleben teil. Die histologische Untersuchung ergab, dass keine Restitutio ad integrum in den transplantierten Regionen stattfand. Die histologische Formation der Haut in den transplantierten Regionen ähnelt dem Ergebnis von rein autologen Spalthauttransplantaten. Die für A.Q. wichtige Frage nach der Klärung der Identität seiner Haut wurde zufrieden stellend beantwortet, da die genetische Untersuchung mit über 90 % Sicherheit rein autologe Eigenhaut als Langzeitergebnis aufzeigt. Zwar konnte demnach nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass noch Spuren von Leichenhaut vorhanden sind (bspw. Minute-Chimerism), aber diese geringe Unsicherheit ist auch durch eine Verunreinigung mit anderem Genmaterial während der Probengewinnung oder Messungenauigkeiten zu erklären.

IV.2 Diskussion des Reviews zu ISG

Die untersuchte „Chinesische Methode“ (ISG) wurde während der Zeit der Kulturrevolution 1958 im Krankenhaus Rui Juin in Schanghai entwickelt und ist, wie der Review zeigt, heute in China als eine Behandlungsoption Schwerbrandverletzter bekannt. Die ersten Publikationen in chinesischer Sprache geben als Autoren keine Namen der Ärzte, sondern wohl im Sinne des Kommunismus das Ärztekollektiv an. Die Welt wurde erst in den 1980er Jahren durch die Publikationen von Yang et al. auf die mit dieser Methode verbundenen wesentlichen Fortschritte zur Senkung der Letalitätsrate für Brandverletzte in der VR China aufmerksam. Nachdem die Methode dann in der westlichen Medizin bekannt wurde, löste sie ein sichtbares Echo in relevanten Fachjournalen aus.

Das Wissen um ISG wurde von Domres, nach einem Besuch des Rui Juin Krankenhauses in Schanghai, noch vor Bekanntwerden der Methode in der Breite der westlichen Verbrennungsmedizin, in die Chirurgische Universitätsklinik nach Tübingen übermittelt (1979). Daraufhin wurde von den Mitarbeitern Domres, Hettich und Kistler, unter Leitung von Leo Koslowski, experimentell und klinisch mit diesem Konzept an der Universitätsklinik Tübingen gearbeitet. Hettich und Kistler brachten die Methode zudem von Tübingen an die Universitätsklinik der RWTH Aachen. Hettich war an der RWTH Aachen Lehrstuhlinhaber und Kistler dort sein Leitender Oberarzt. Die meisten Publikation der Beiden stammen aus ihrer Zeit an der RWTH. Von Tübingen wurde das Wissen demnach auch nach Aachen gebracht, die erste nach derzeitig bekannter Literatur in Deutschland behandelte Kasuistik (A.Q.), ist jedoch in Tübingen durchgeführt worden. Neben den genannten Forschern aus Deutschland zeigte keine weitere Forschergruppe außerhalb der VR China vergleichbar dauerhaftes Interesse an der Methode.

Während die Methode früher Gegenstand von Publikationen in westlichen Fachzeitschriften war, findet in neuerer Zeit im Wesentlichen nur noch in der VR China eine fortwährende wissenschaftliche Diskussion des Verfahrens und somit sichtbare Forschung statt. Die modernen Ergebnisse der Forschungen

rund um die Methode sind, auf Grund der regional unterschiedlichen Aktualität, für westliche Forscher nur schwer zugänglich.

Es ist demnach zu vermuten, dass die Methode außerhalb der VR China zunehmend in Vergessenheit gerät bzw. nicht (mehr) bekannt ist. Daher ergibt sich ein deutlicher Unterschied in der regionalen Aktualität der Methode:

ISG gehört in der VR China, trotz vorhandener Möglichkeiten zum biosynthetischen und synthetischen Hautersatz sowie des „High-Tech“-Verfahrens CEA (Fu und Sheng, 2008) (Hvistendahl, 2012) (Fu und Yang, 2013), bis heute zur klinischen Praxis in dortigen Verbrennungszentren. Die Methode wird zudem weiter erforscht und weiterentwickelt, während sie im Rest der Welt nahezu unbekannt ist.

IV.3 Diskussion der Eigenschaften von ISG

IV.3.1 Diskussion der möglichen Nachteile

Die Möglichkeit einer Infektionsübertragung (Bakterien, Viren, Pilze) durch allogene Transplantate ist seit langem bekannt. Ergebnisse einer europäischen Hautbank für die 1990er Jahre zeigen, dass bis zu 10 % der Transplantate bakteriell kompromittiert waren (Pianigiani, 2006). Es ist daher zu fordern, dass allogene Transplantate auf ihre bakterielle Besiedlung und virale Kontamination (HBV, HCV, HIV (1 + 2), HTLV (1 + 2), CMV) überprüft werden (van Baare et al., 1998) (Pianigiani, 2006). Letztlich können also nur zeit- und ressourcenintensive Tests eine relativ große Sicherheit bieten. Eine mögliche Infektionsübertragung ist daher ein gravierender Nachteil der Methode. Dies gilt jedoch auch für andere Mischverfahren (z.B. Sandwich nach Alexander) oder für Methoden, bei denen allogene Spalthaut temporär die Wunde bedeckt, bis genügend autologes Transplantat vorhanden ist (bspw. bei CEA).

Die operative Durchführung der Methode ist zeit- und personalaufwendig, wie manche Autoren betonen (Hettich und Müller, 1984) (Hettich et al., 1992). Dies gilt für die notwendigen Arbeitsschritte der „Fensterung“ der Leichenhaut und der Entnahme und Verpflanzung kleiner autologer Inseln. Die von Hettich et al. (1992) vorgeschlagene Maschine zur leichteren Vervielfältigung „allogener Sheets“ bei ISG, bestenfalls in einer technisch aktualisierten Variante, wäre hierfür eine denkbare Lösung. Auch andere Transplantationsverfahren bedürfen hoher manueller Fähigkeiten oder zeitaufwendiger Arbeitsschritte. Vergleichende Arbeiten (ISG vs. Sandwich-Technik oder ISG vs. CEA) zu diesem Aspekt finden sich in der Literatur aber nicht. Das kosmetische Endresultat nach Abschluss der Behandlung mit ISG (siehe S. 30, Abbildung 7) ist nicht mit der Optik normaler unverletzter Haut zu vergleichen. Durch das konzentrische Auswachsen der autologen Hautinseln verbleibt eine dauerhaft sichtbare Hautmusterung. In diversen Kulturen ist zudem eine religiös motivierte Ablehnung von allogenem Spendermaterial bekannt (Coruh et al., 2005) (Qaryoute et al., 2001), gleichwohl Leichenhaut bereits seit Jahrzehnten fester Bestandteil der weltweiten klinischen Praxis ist (Leon-Villapalos et al., 2010).

IV.3.2 Diskussion der möglichen Vorteile

Das Überleben großflächig Schwerebrandverletzter ist, wie einleitend gezeigt, unmittelbar mit der Möglichkeit des permanenten Ersatzes der verbrannten Haut verbunden. Dies gilt unabhängig von der gewählten Methode. Besondere Bedeutung für das Outcome hat die frühzeitige Entfernung von verbrannten Hautanteilen (siehe auch Kapitel I.2.1). Neben der verminderten Inzidenz von septischen Verläufen kann das frühzeitige Débridement ebenfalls den intraoperativen Blutverlust senken, vor allem wenn das Débridement an Tag 1-3 nach dem Trauma erfolgt (Desai et al., 1990). Weiterhin kann die hypermetabolische Antwort des Organismus auf ein Verbrennungstrauma, insbesondere hinsichtlich der Langzeitfolgen, positiv beeinflusst werden (Shi-Chu Xiao et al., 2008) (Williams et al., 2009).

Das Chinesische Konzept, also die Kombination von frühem und ausgedehntem Débridement, bei gleichzeitig frühem und permanentem Hautersatz, erscheint dem folgend als besonders erfolgversprechende Kombination.

Kistler zeigte (Abbildung 26, 1991), dass die Entwicklung der „Chinesischen Methode“ zu einem Überlebensvorteil seit ihrer Einführung in der VR China führte. Dabei ist nicht nur die Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Verbrannten insgesamt, sondern insbesondere der Erfolg bei großflächig Schwerebrandverletzten (mehr als 60 % KOF) auffällig. So wurde schon 1966, also dem Jahr der erstmaligen klinischen Erprobung der Methode, mittels ISG ein Stahlarbeiter mit 98%-Verbrennung (TBSA), von der 90 % drittgradig waren, erfolgreich behandelt (Yang et al., 1980).

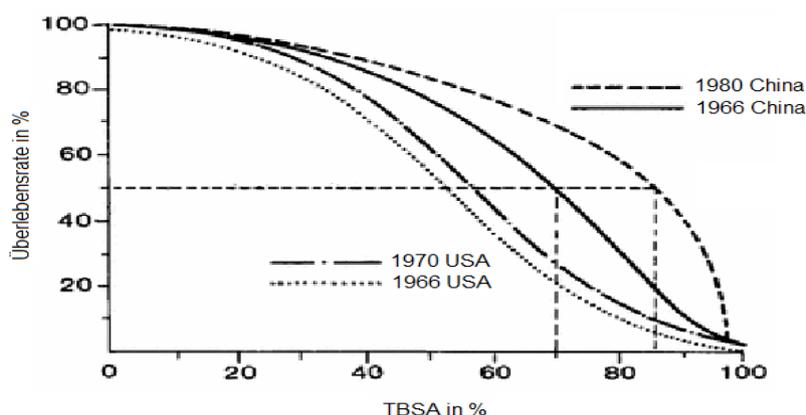


Abbildung 26: Überlebensrate in Bezug zur verbrannten Körperoberfläche im Vergleich von 10 amerikanischen Verbrennungszentren (kein Einsatz von ISG) mit 7.638 Fällen, mit 5.000 Patienten aus China vor und nach Einführung von ISG (Kistler 1991)

Kritisch betrachtet zeigt Abbildung 26 jedoch nicht den Einfluss anderer klinisch relevanter Faktoren. Notfall- und Intensivmedizin sowie Fortschritte der intraoperativen anästhesiologischen Behandlung werden nicht gesondert untersucht. Die Weiterentwicklungen in diesen Bereichen der Verbrennungsmedizin haben indes unstrittiger Weise ebenfalls ihren Anteil an der Verbesserung der Überlebensrate von Verbrannten. Auch die nachstationäre Behandlung ist nicht berücksichtigt. Weiterhin einschränkend für

die Aussage zur Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit alleine durch ISG ist, dass es sich um sehr alte Daten handelt, die untersuchten Zeiträume (USA vs. VR China) stark voneinander variieren und nicht gezeigt wird welche Methoden in den USA genutzt wurden. Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, fehlen vergleichende Studien von „Westlichen Methoden“ und der „Chinesischen Methode“ in der Literatur. Interessant wäre hier ein Vergleich von ISG und modernen Verfahren zu Behandlung Brandverletzter in Form einer prospektiven Studie.

Dennoch existiert zumindest eine vergleichende Studie zur Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen einem westlich geprägten Verbrennungszentrum (Japan) und einem chinesischen Verbrennungszentrum:

2005 verglichen japanische Forscher (Saitoh et al., 2005) die Überlebenswahrscheinlichkeit Schwerbrandverletzter in einem japanischen und einem chinesischen Verbrennungszentrum. Dabei zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit Schwerbrandverletzter in beiden Zentren.

Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Verbrennungen größer 60 % der KOF und einem Burn-Index größer 60 ergab sich, dass das chinesische Zentrum bessere Ergebnisse erzielte:

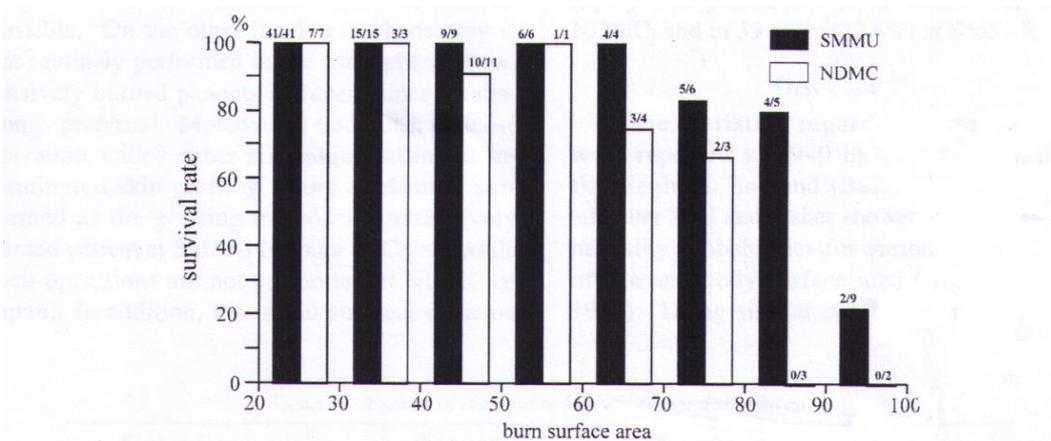


Fig. 1. Comparison of the survival rate based on the burn surface area between the two hospitals. The survival rate of the patients at SMMU hospital exceeded that of the patients at NDMC hospital based on the burn surface area, especially in patients with a TBSA of greater than 80%. We show the number (survivors/patients) which was used to calculate the survival rate on each column bar.

Abbildung 27: Vergleich der Überlebensrate bezogen auf die TBSA zwischen einem japanischen (NDMC) und einem chinesischen (SMMU) Verbrennungszentrum (Saitoh et al., 2005)

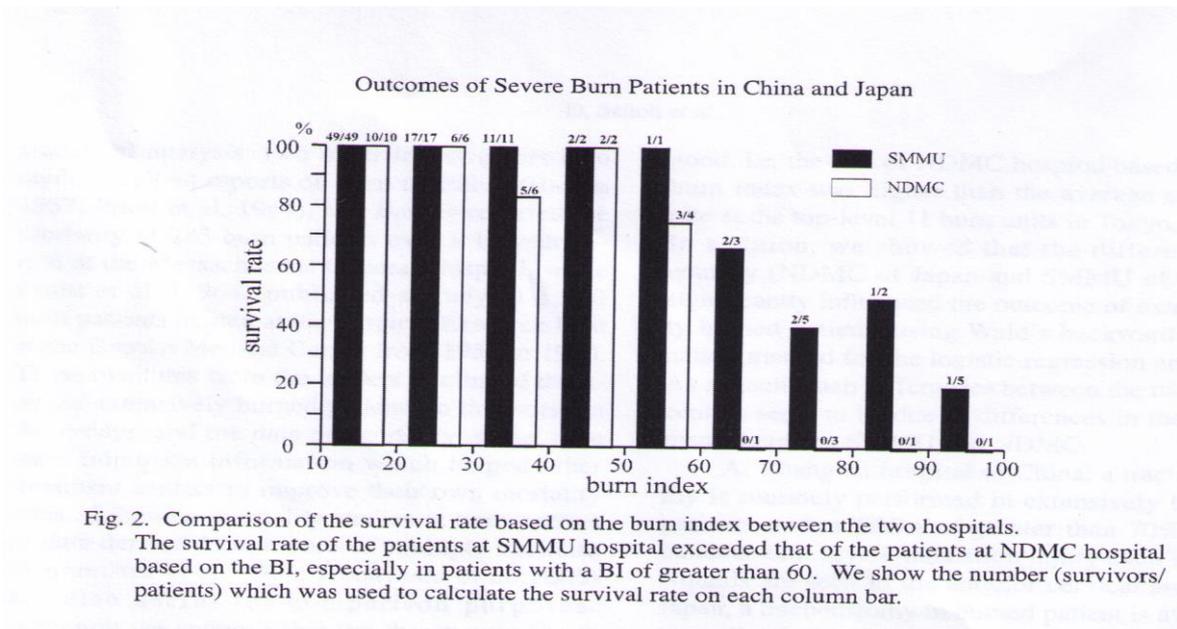


Fig. 2. Comparison of the survival rate based on the burn index between the two hospitals. The survival rate of the patients at SMMU hospital exceeded that of the patients at NDMC hospital based on the BI, especially in patients with a BI of greater than 60. We show the number (survivors/patients) which was used to calculate the survival rate on each column bar.

Abbildung 28: Vergleich der Überlebensrate bezogen auf den Burn Index zwischen einem japanischen (NDMC) und einem chinesischen (SMMU) Verbrennungszentrum (Saitoh et al., 2005)

Daher suchten die japanischen Forscher nach Erklärungen für die Unterschiede und identifizierten zwei wesentliche Abweichungen im Behandlungskonzept der beiden Zentren:

- Die Chinesen nutzten ISG in Kombination mit einer frühzeitigen und ausgedehnten Nekrosektomie. Das Verfahren (ISG) war den Japanern bis dahin unbekannt. Sie nutzten im Wesentlichen Mesh-Grafting, Meek oder CEA.
- Als zweiter Unterschied zeigte sich, dass im chinesischen Zentrum früher tracheotomiert wurde als im japanischen Zentrum.

Als entscheidenden Faktor identifizierten sie die gewählte Methode der Transplantation. Die Japaner merkten in ihrer Analyse an, dass sich Unterschiede im Patientengut offenbarten, welche allerdings ihrer Einschätzung nach weniger relevant erschienen. So waren behandelte Verbrennungen im chinesischen Zentrum deutlich häufiger traumatisch bedingt, während im japanischen Zentrum die Zahl von Patienten mit versuchten Suiziden höher war. Abschließend wurde auf größere personelle Möglichkeiten des chinesischen Zentrums hingewiesen.

Schlussendlich erscheint es derzeit nicht möglich die Methode ISG qualitativ hinsichtlich der Überlebenschancen und des Endergebnisses mit den modernen westlichen Methoden zu vergleichen. Es fehlt an ausreichendem Datenmaterial. Die wenigen verfügbaren Publikationen zur ISG sind schwer zugänglich und stammen im Wesentlichen aus der VR China, so dass keine internationale Referenz vorhanden ist.

Allerdings kann hinsichtlich des Kostenaufwands der modernen westlichen Methoden im Vergleich zur ISG eine Aussage getroffen werden, denn:

Die Entwicklung neuer biosynthetischer und synthetischer Stoffe verschlingt gewaltige Summen (Kremer und Berger, 2000). Dies schlägt sich in den Materialkosten neuartiger Hautersatzstoffe nieder. Der materielle Aufwand bei der „Chinesischen Methode“ ist hingegen vergleichsweise kostenarm. Außer dem üblichen OP-Instrumentarium und Personal, sowie den zu empfehlenden Sicherheitsvorkehrungen zur Testung und Lagerung der allogenen Sheets, erscheint ISG im Vergleich zu Materialien des „Tissue Engineerings“ mit verschwindend geringen Kosten behaftet.

Domres et al. (2007) veranlagten die Kosten einer Behandlung mit ISG auf rund 10 % der Kosten einer vergleichbaren Therapie mit CEA. Legt man die durchschnittliche Körperoberfläche eines erwachsenen Mannes (75 kg) mit rund 2 m² fest (20.000 cm²), so zeigt Abbildung 29, dass die Kostenunterschiede zwischen ISG und biosynthetischen oder synthetischen deutlich sind.

Nimmt man beispielsweise Integra®, welches in der Bundesrepublik für Verbrennungen III° zugelassen ist (Berger, 2000), so zeigt sich ein rund fünffach höherer Preis gegenüber Leichenhaut.

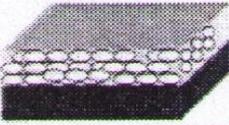
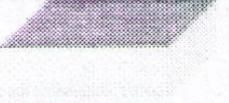
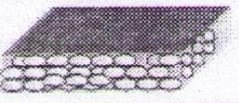
Trade Name	Schematic Representation	Layers	Cost	Cost per cm ²
Biobrane™ (Dow Hickam/Bertek Pharmaceuticals, Sugar Land, TX)		1. Silicone 2. Nylon Mesh 3. Collagen	5x5cm £12.00	£0.48
Transcyte® (Advanced Tissue Sciences, Inc. La Jolla, CA)		1. Silicone 2. Nylon Mesh 3. Collagen seeded with neonatal fibroblasts	13x9cm £921.15	£7.87
Apligraf® (Organogenesis, Inc. Canton MA and Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ)		1. Neonatal keratinocytes 2. Collagen seeded with neonatal fibroblasts	7.5 cm diam disc £626.00	£14.20
Dermagraft® (Advanced Tissue Sciences, Inc. La Jolla CA)		1. Polyglycolic acid (Dexon™) or polyglactin-910 (Vicryl™) seeded with neonatal fibroblasts	5x7.5cm £267.80	£7.14
Integra® (Integra Life Science Corporation, Plainsboro, NJ)		1. Silicone 2. Collagen and glycosaminoglycan	10x25cm £930.00	£3.32
Alloderm® (LifeCell, The Woodlands, TX)		1. Acellular de-epithelialised cadaver dermis	4x12cm £283.00	£5.90
Epicer™ (Genzyme Corporation, Cambridge, MA)		1. Cultured autologous keratinocytes	Not yet licensed in UK	
Laserskin™ (Fidia Advanced Biopolymers, Italy. Also marketed as Vivoderm™ by ER Squibb & Sons, Inc)		1. Cultured autologous keratinocytes 2. Hyaluronic acid with laser perforations	Not yet licensed in UK	
Cadaveric allograft (from not for profit skin banks)		<ul style="list-style-type: none"> • cryopreserved in order to retain viability • lyophilised • glycerolised 	similar price for all three various sizes	£0.60

Abbildung 29: Vergleich Kosten pro cm² Hautersatz verschiedener Materialien (Jones et al. 2002)

IV.4 Diskussion des Stellenwertes der Methode

IV.4.1 Stellenwert der Methode in Industrienationen

Industrienationen besitzen enorme finanzielle Möglichkeiten um eine „Optimierte Individualmedizin“ zu betreiben. Die im Westen gängigen Methoden zur Behandlung von Verbrennungstraumata setzen internationale Standards. ISG hat im Westen, nach der Publikation von Yang (1980) zwar ein sichtbares Echo in der Literatur ausgelöst, aber derzeit keinen Platz mehr im klinischen Repertoire. Das geschwundene Interesse an der Methode im Westen liegt wahrscheinlich an der Konkurrenz durch biosynthetische und synthetische Hautersatzverfahren, sowie CEA. So ebbt das Interesse an ISG – außerhalb der VR China – zu Beginn der 1990er Jahre merklich ab. Etwa in diese Zeit fallen dann auch die entscheidenden Entwicklungen, die zur Entstehung des „Tissue Engineerings“ geführt haben (Vacanti, 2006). Allerdings sind auch in China die modernen Verfahren des „Tissue Engineering“ bekannt (Xiang und Spector, 2002) (Hvistendahl, 2012). Trotzdem hat ISG dort einen Platz im verbrennungschirurgischen Repertoire.

IV.4.2 Stellenwert der Methode unter erschwerten Bedingungen und in Brandkatastrophen

Entwicklungsländer sind Regionen des Mangels. Es mangelt an Fachpersonal, Material, notwendiger Infrastruktur und finanziellen Möglichkeiten. „Tissue Engineering“ ist Spezialisten in solchen Regionen unter Umständen bekannt, aber zumeist nicht bezahlbar oder aus logistischen Gründen nicht verfügbar. Als Folge ist die Letalität Schwerbrandverletzter insgesamt höher als in Industrienationen (Hodgins et al., 2011). Brandkatastrophen sind unter solchen Bedingungen nicht nur denkbar, sondern eine reale Gefahr, denn die Definition einer Katastrophe ist ein anhaltendes Missverhältnis zwischen Hilfsbedarf und Hilfsangebot (siehe auch Kapitel I.3). Ausgehend vom Anspruch stets die

„Optimierte Individualmedizin“ für Versehrte zu bieten, kann man in Entwicklungsländern von einer „chronischen Versorgungskatastrophe“ sprechen.

Beispielhaft für die Limitierung der Patientenversorgung unter diesen Bedingungen wurden direkte Auswirkungen und spätere Folgen an den Ereignissen von Brazzaville, Rep. Kongo, im Jahr 2012 aufgezeigt. Anhand dieser kann gezeigt werden, dass die Behandlung Schwerstbrandverletzter nur möglich war, da das Humedica Team über selbst mitgebrachtes Material verfügte (Suprathel®, Mesh-Gerät). ISG kam nicht zum Einsatz, obwohl das Humedica-Team darauf vorbereitet war. Es zeigte sich, dass großflächig Schwerstverbrannte zum Zeitpunkt des Eintreffens (3. Tag nach der Explosion) bereits verstorben waren. Der Zeitpunkt des Versterbens der Betroffenen fällt in die Schockphase nach dem Trauma. In solchen Situationen erscheint der Einsatz der „Chinesischen Methode“ – lebensrettend, kostengünstig, technikarm, rein biologisch – als effektiv bei großflächigen Verbrennungen und in Brandkatastrophen daher als gut denkbar.

V. Zusammenfassung

ISG ist eine in China zur Zeit der Kulturrevolution entwickelte Methode zur Behandlung Schwerstbrandverletzter. Sie besteht aus einer Mischung von flächigen Fremdhaut-Sheets durchsetzt mit kleinen autologen Hautinseln. Auf Grund des Immundefizits des Schwerstbrandverletzten wird der allogene Anteil zunächst toleriert, teilweise inkorporiert und nach Erholung abgestoßen. Die Indikation zum Einsatz der Methode sind insbesondere großflächige (> 60 % TBSA) Verbrennungen.

Anhand der Literatur, mit insgesamt 46 relevanten Publikationen, wurde der aktuelle Stellenwert der Methode im internationalen Vergleich untersucht. Kasuistisch wurde ein vor rund 30 Jahren im UK Tübingen mit ISG transplantiertes Afghane klinisch, histologisch und genetisch nachuntersucht. Katastrophenmedizinische Fragestellungen wurden am Beispiel eines Humedica-Hilfeinsatzes in der Brandkatastrophe von Brazzaville (04.03.2012) beschrieben.

Die Literatur zeigt, dass sich ISG, außer in China, international nur unzureichend durchgesetzt hat. Die Fallbeschreibung ergibt, dass ISG zu einem funktionellen und permanenten Hautersatz führt. Histologisch finden sich vermehrtes kollagenes Fasergerüst, aber weniger Hautanhangsgebilde. Genetisch finden sich keine eindeutigen Spuren von allogenem Material mehr. Bei dem Massenansturm Brandverletzter in Brazzaville lag die Priorität während der Erstphase auf Maßnahmen zur Sicherung der Vitalfunktion sowie auf der „Damage Control Surgery“. Von der Lokalisation her haben Gesicht und Hände operative Priorität. Nach dem Débridement hat sich zur Vorbereitung der Transplantation Suprathel bestens bewährt.

Der wesentliche Vorteil des ISG-Verfahrens ist die Senkung der Letalitätsrate großflächig Brandverletzter, da durch den sofort verfügbaren Hautersatz die Verbrennungswunden frühzeitig gedeckt werden können. Die Methode als solche ist mit einfachen technischen Hilfsmitteln durchführbar und mit verschwindend geringen Kosten verbunden. Nachteilig sind mögliche

Infektionen, der Arbeitsaufwand und das kosmetische Ergebnis. Ebenfalls zu bedenken sind etwaige ethische und religiöse Vorbehalte gegenüber der Verwendung von Leichenhaut. Alles in allem ist ISG in der Individualmedizin, aber auch in Entwicklungsländern und vor allem bei Brandkatastrophen ein Verfahren, das seine Berechtigung hat.

Literaturverzeichnis

2nd Medical College (1973). Successful management of an extensive third degree burn patient. Shanghai Med 3.

2nd Medical College (1975). Burn treatment, Shanghai. Shanghai People's Publ. 33–47.

2nd Medical College (1978). Treatment of extensive third degree burns. Chin. Med. J. (Engl.) 195.

ABA Board of Trustees, and Committee on Organization and Delivery of Burn Care (2005). Disaster management and the ABA Plan. J. Burn Care Rehabil. 26, 102–106.

Arturson, G. (1981). The los alfaques disaster: A boiling-liquid, expanding-vapour explosion. Burns J. Int. Soc. Burn Inj. 7, 233–251.

Arturson, G. (1987). The tragedy of San Juanico--the most severe LPG disaster in history. Burns. Incl. Therm. Inj. 13, 87–102.

Atiyeh, B.S., Gunn, S.W., und Hayek, S.N. (2005). State of the art in burn treatment. World J. Surg. 29, 131–148.

Bäumer, F., Bonfig, R., Romen, W., und Henrich, H.A. (1985). [Application of mixed homologous/autologous full-thickness skin transplants preserved by freezing following 3d degree burns in animal experiments]. Langenbecks Arch. Für Chir. 365, 279–284.

Berger, A. (2000). Perspektiven des künstlichen Hautersatzes - Vom biologischen Verband zur künstlichen Haut. Dt. Ärzteblatt; 97: A-1222-1227 [Heft 18]

Bisgwa, F., Pitzler, D., und Partecke, B.D. (1995). [Initial management of severely burned patients from the surgical viewpoint]. Unfallchirurg 98, 180–183.

Brahm LJ, Schmidt H. (2002). Chinas Jahrhundert – die Zukunft der nächsten ökonomischen Supermacht hat bereits begonnen Buch ISBN 3527500227 ;9783527500222

Bruck (2002). Handbuch der Verbrennungstherapie (Landsberg: ecomed).

Bruck, J.C., und Duinslager, L. (2002). Débridement und Hautersatz (3.12). Handbuch der Verbrennungstherapie, (Landsberg: ecomed), pp. 264–271.

Cao, Y.; Z. (2003). Keratinocytes induce local tolerance to skin graft by activating interleukin-10-secreting T cells in the context of costimulation molecule B7-H1. *Transplantation* 75(8)m 1390-1396

Cass, F. (1998). *The Bear went over the mountain: Soviet combat tactics in Afghanistan* (London ; Portland, OR: Frank Cass). ISBN: 0-7146-4857-4

Chih-Chun, Y., Tsi-Siang, S., Wei-Shia, H., Shou-Yen, K., und Yen-Fei, C. (1980). [Combined use of cutaneous homografts and autografts in extensive burns. Mowlem-Jackson's phenomenon (author's transl)]. *J. Chir. (Paris)* 117, 443–446.

Chih-chun, Y., Tsi-siang, S., und Wei-shia, X. (1982). A Chinese concept of treatment of extensive third-degree burns. *Plast. Reconstr. Surg.* 70, 238–254.

Collis, N., Smith, G., und Fenton, O.M. (1999). Accuracy of burn size estimation and subsequent fluid resuscitation prior to arrival at the Yorkshire Regional Burns Unit. A three year retrospective study. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 25, 345–351.

Colson, P., Leclercq, P., Houot, R., Gangolphe, M., und Janvier, H. (1958). [Use of homografts alternated with autografts (Mowlem-Jackson) in the treatment of extensive burns; clinical results; histobiological studies]. *Ann. Chir. Plast.* 3, 275–279.

Coruh, A., Tosun, Z., und Ozbebit, U. (2005). Close relative intermingled skin allograft and autograft use in the treatment of major burns in adults and children. *J. Burn Care Rehabil.* 26, 471–477.

Deitsch, E.A. (1990) Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 107(4): p.264-70

Deisz, R., Kauczok, J., Dembinski, R., Pallua, N., und Marx, G. (2013). Operative Therapie und Intensivmedizin bei Schwerbrandverletzten - Teil 2: Grundzüge der Weiterversorgung. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* 48, 18–27.

Desai, M., Herndon, D., Broemeling, L., Barrow, E., Nichols, R., and Rutan, R. (1990). Early Burn Wound Excision significantly reduces Blood Loss. *Ann Surg.* June 1990

Ding, Y.L. (1982). [Intermingled auto- and porcine skin heterografts for third degree burns; clinical and histological observations]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 20, 269–271.

Ding, Y.L., Pu, S.S., Wu, D.Z., Ma, C., Pan, Z.L., Lu, X., Miro, S.G., Yao, Z.X., and He (1983). Clinical and histological observations on the application of intermingled auto- and porcine-skin heterografts in third degree burns. *Burns. Incl. Therm. Inj.* 9, 381–386.

Ding, R., Zahng, Q, und Zhang, Oufang (1999). Effect of Fibronectin on Wound Healing after Auto- and Allo - skin Intermingled Transplantation in Extensive Full Thickness Burn. *Chin. J. Traumatol. Zhonghua Chuang Shang Za Zhi Chin. Med. Assoc.* 15.

Ding, R., Jia, S., Zhao, Y., Chen, Y., Yi, J., und Tang, X. (2002). [The expression of laminin in the intermingled skin transplantation of allograft and autograft]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Zhongguo Xiufu Chongjian Waikē Zazhi Chin. J. Reparative Reconstr. Surg.* 16, 36–38.

Domres, B und Koslowski, L. (1983). Chirurg, Anästhesist und OP-Schwester auf dem Kriegsschauplatz Libanon. Hilfsaktion des Internationalen Komitees vom Roten Kreuz. *Zivilverteidigung* 14, 39–43.

Domres, B. (1985). Anästhesie und Intensivmedizin unter einfachen Bedingungen. Bericht aus einem IKRK-Hospital im thailändisch-kambodschanischen Grenzgebiet. *Wehrmed. Monatszeitschrift* 29, 285–295.

Domres B (1991). Theorie und praktische Erfahrung mit der Triage. *Notfallvorsorge und Zivile Verteidigung* 22(1) pp 40-45

Domres, B., Koch, M., Manger, A., und Becker, H.D. (2001). Ethics and triage. *Prehospital Disaster Med.* 16, 53–58.

Domres, B., Kistler, D., und Rutzynska, J. (2007). Intermingled skin grafting: a valid transplantation method at low cost. *Ann. Burns Fire Disasters* 20, 149–154.

Domres BD, Granzow T, Gromer S, Grundgeiger J, Harms J, Hebel P, Hecker N, Kees T, Oeckenpöhler S, Braitmaier P (2010). Haiti nach dem Erdbeben von 2010 – Medizinischer Soforteinsatz und Schlussfolgerung für den Wiederaufbau: Flugmedizin, Tropenmedizin, Reisemedizin 17 (3) pp 121 ff.

Fu, X., und Sheng, Z. (2008). [Stem cells and wound repair in burns]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 24, 365–366.

Fu, X., und Yang, S. (2013). [Regenerative medicine and burn care in China]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 29, 102–104.

Gang, R.K., Arturson, G., und Hakelius, L. (1981). The effect of split skin allografts on wound epithelialization from autologous patch grafts. An experimental study in rabbits. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 15, 1–4.

Gao, Z.-R., Hao, Z.-Q., Nie, L.-J., und Liu, G.-F. (1986). Coverage of full skin thickness burns with allograft inoculated with autogenous epithelial cells. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 12, 220–224.

Gao, C., und Huan, J. (2008). Immunotolerance following intermingled skin transplantation. *J. Clin. Rehabil. Tissue Eng. Res.* 12.

Germann, G., und Raff, T. (1995). [Homograft transplantation in severely burned patients. Principles, indications and possibilities]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Med.* 66, 260–270.

Hafemann, B., Frese, C., Kistler, D., und Hettich, R. (1989). Intermingled skin grafts with in vitro cultured keratinocytes--experiments with rats. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 15, 233–238.

Heimbach, D., Engrav, L., Grube, B., und Marvin, J. (1992). Burn depth: a review. *World J. Surg.* 16, 10–15.

Hettich, R., und Müller, G. (1984). Klinische Erfahrungen mit der Einheilung von chinesischen Hauttransplantaten. In *Biomaterialien und Nahtmaterial; mit 37 Tabellen*, (Berlin: Springer), p. 319 ff.

Hettich, R., Hafemann, B., Kistler, D., Eren, S., Mattes, U., und Ungethuem, M. (1992). A computerised machine for the facilitated production of intermingled skin grafts. *Br. J. Plast. Surg.* 45, 421–425.

Hodgins, P., Potokar, T., und Price, P. (2011). Comparing rich and poor: burn prevention in Wales, Pakistan, India, Botswana and Zambia. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 37, 1354–1359.

Huang, B.; L. (2009). [Comparison between intermingled skin transplantation and microskin grafting in repairing massive deep burn]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 25.

Hufnagel, B., Ninnemann, J.L., und Hettich, R. (1989). Immunology of intermingled skin grafts in rats: preliminary results. *Burns. Incl. Therm. Inj.* 15, 31–35.

Hvistendahl, M. (2012). China's push in tissue engineering. *Science* 338, 900–902.

Ipaktchi, K., und Vogt, P.M. (2009). [Immunology and sepsis syndrome in burn trauma]. *Unfallchirurg* 112, 472–478.

Jackson, D. (1954). A clinical study of the use of skin homografts for burns. *Br. J. Plast. Surg.* 7, 26–43.

Janzekovic, Z. (1970). A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J. Trauma* 10, 1103–1108

Jianhe WU, Zhao Y, Baoyu HU, Tong S, Zhu D, Lu D, Shi J (2001). Dynamic changes of interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor in intermingled skin graft in burned rats. *Chin J Trauma (English Edition)*: 4(1):31-36

Kauhl, R. (1991). Immunhistochemische Untersuchungen zur Beurteilung des Verhaltens der Allodermis bei chinesischen Mischhauttransplantaten. Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Dissertationsschrift

Kistler, D., Hafemann, B., und Hettich, R. (1988). Morphological changes of intermingled skin transplants on rats. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 14, 115–119.

Kistler, D., Kauhl, W., Hafemann, B., Hofstädter, F., und Hettich, R. (1989). Distribution of lymphocytes in intermingled skin grafts. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 15, 85–87.

Klein, M.B., Lezotte, D.L., Fauerbach, J.A., Herndon, D.N., Kowalske, K.J., Carrougner, G.J., deLateur, B.J., Holavanahalli, R., Esselman, P.C., San Agustin, T.B., et al. (2007). The National Institute on Disability and Rehabilitation Research burn model system database: a tool for the multicenter study of the outcome of burn injury. *J. Burn Care Res. Off. Publ. Am. Burn Assoc.* 28, 84–96.

Kremer, M., und Berger, A. (2000). Perspektiven des künstlichen Hautersatzes Vom biologischen Verband zur künstlichen Haut. *Dtsch. Ärztebl. Ausg. Prax.-Ausg. Niedergelassene Ärzte* 97, 1222.

Leon-Villapalos, J., Eldardiri, M., und Dziewulski, P. (2010). The use of human deceased donor skin allograft in burn care. *Cell Tissue Bank.* 11, 99–104.

Li, X., Du, Z., und Xu, R. (2000). [Local expression of interleukin-12 mRNA in grafted skin in rats]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 16, 292–295.

Li, Y.Y., Wei, Q.M., und Yang, Z.J. (1983). Mixed porcine epidermal cell-human lymphocyte and porcine-human lymphocyte culture. Studies on intermingled transplantation of fresh porcine and human skin. *Chin. Med. J. (Engl.)* 96, 698–700.

Li, Z., Wang, J., Wu, Q., und Yang, L. (2012). [Treatment of a patient with massive unhealed wound accompanied by wound sepsis in late stage after burn injury]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 28, 458–461.

Liao, Z. (2008). [The intermingled transplantation used in severe burn patients after eschar excision]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 24, 340–342.

Lu, G.-Z., Zhu, Y.-G., und Zhou, H.-M. (2003). [An experimental study on the in vivo intermingled culture of rat autologous and allogeneic epithelial cells]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 19, 29–31.

Manger, A., und Domres, B. (1999). Stressmanagement für Einsatzkräfte bei Katastrophenereignissen im In- und Ausland. In III. bundesweiter Kongress Theorie und Praxis der humanitären Hilfe: "Mit Sicherheit helfen?," (Berlin: Ärztekammer Berlin, Auslandsbüro), pp. 75–79.

Min, J., und Yang, G.F. (1981). [Clinical and histological observations on intermingled pig skin and auto-skin transplantation in burns (author's transl)]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 19, 43–45.

O'Sullivan, S.T., und O'Connor, T.P. (1997). Immunosuppression following thermal injury: the pathogenesis of immunodysfunction. *Br. J. Plast. Surg.* 50, 615–623.

Pallua, N., Machens, H.G., Becker, M., und Berger, A. (1996). [Surgical prevention of post-traumatic infection by immediate necrectomy of burn wounds]. *Langenbecks Arch. Für Chir. Suppl. Kongressband Dtsch. Ges. Für Chir. Kongr.* 113, 1144–1148

Pallua, N., und von Bülow, S. (2002). Die Infektion der Verbrennungswunde (2.3). In *Handbuch der Verbrennungstherapie*, (Landsberg: ecomed), pp. 72–92.

Pallua, N., und von Bülow, S. (2006). Behandlungskonzepte bei Verbrennungen Teil I: Allgemeine Aspekte. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizin* 77, 81–92.

Peng, D.-Z. (2007). [The present and future of mixed skin grafting]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 23, 401–403.

Phipps, A.R., und Clarke, J.A. (1991). The use of intermingled autograft and parental allograft skin in the treatment of major burns in children. *Br. J. Plast. Surg.* 44, 608–611.

Pianigiani, E.; R. (2006). Prevalence of skin allograft discards as a result of serological and molecular microbiological screening in a regional skin bank in Italy. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 32.

Pruitt, B.A. (1997). The evolutionary development of biologic dressings and skin substitutes. *J. Burn Care Rehabil.* 18, S2–S5.

Qaryoute, S., Mirdad, I., und Hamail, A.A. (2001). Usage of autograft and allograft skin in treatment of burns in children. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 27, 599–602.

Qing, C., Cao, Y., Shi, J., Zhou, H., Tao, J., Zheng, Z., Lu, S., Liao, Z., und Zhou, G. (2004). [Experimental study on the role of cytokines and keratinocytes in the survival mechanism of auto and allogeneic mixed skin grafting]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 20, 336–339.

Rahmanian-Schwarz, A., Pfau, M., und Schaller, HE (2008). Nachsorge bei Verbrennung. Aftercare for burns. *Trauma Berufskrankh.* 10, 327.

Rahmanian-Schwarz, A., und Schaller, H.E. (2012). Etablierung eines Verbrennungszentrums als “besondere Einrichtung” - Erfahrung aus dem Verbrennungszentrum der BG Unfallklinik Tübingen. (German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf), p. 12.

Rennekampff, H.-O. (2009). Hautersatzverfahren in der Verbrennungschirurgie. *Unfallchirurg* 112, 543–549.

Rössler B, Marhofer P, Hüpf M, Peterhans B, Schebesta K (2013) Preparedness of anesthesiologists working in humanitarian disasters.; *Disaster medicine and public health preparedness* 7(4) pp 408-412

Saitoh, D., Ben, D., Huan, J., Hatanaka, K., Okada, Y., und Xia, Z. (2005). Differences in the outcomes and treatments of extensively burned patients between a Chinese hospital and a Japanese hospital. *Tohoku J. Exp. Med.* 206, 283–290.

See P, Phan TT, Song C, Lee ST. Our clinical experience using cryopreserved cadaveric allograft for the management of severe burns. *Cell Tissue Bank* 2001; 2:113-117

Shen, C., Xia, L., Cai, X., Xu, J., und Zhou, G. (2002). [Immune reaction in the mixed culture of host lymphocytes with allogenic and host epithelial cells]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 18, 173–175.

Shi-Chu Xiao, Shi-hui Zhu, Zhao-Fan Xia, Wei Lu, Guang-Qing Wang, Dao-Feng Ben, Guang-Yi Wang, Da-Sheng Cheng (2008) Prevention and treatment of gastrointestinal dysfunction following severe burns: A summary of recent 30-year clinical experience. *World J Gastroenterol.* May 28, 2008; 14(20): 3231-3235

Shi, J., und Chen, Y. (2008). [A review of 50 years investigation on burn pathology in China and its prospect]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns* 24, 323–324.

Steen, M. (2002). Massenansturm Brandverletzter (6.2). In *Handbuch der Verbrennungstherapie*, (Landsberg: ecomed), pp. 498–504.

Tintinalli, JE (2011). *Tintinalli's Emergency Medicine. - A comprehensive Study Guide; 7th Edition; Am. Coll. Emergency Med.* ISBN: 978-0-07-148480-0, 38-42

Tompkins, R.G. (2015). Survival From Burns in the New Millennium: 70 Years' Experience From a Single Institution. *Ann. Surg.* 261, 263–268.

Vacanti, CA. (2006). The History of Tissue Engineering. *J Cell Mol Med.* Jul-Sep; 10(3), 569-76

Van Baare, J., Ligtoet, E.E., und Middelkoop, E. (1998). Microbiological evaluation of glycerolized cadaveric donor skin. *Transplantation* 65, 966–970.

Welling, L., van Harten, S.M., Henny, C.P., Mackie, D.P., Ubbink, D.T., Kreis, R.W., und Trouwborst, A. (2008). Reliability of the primary triage process after the Volendam fire disaster. *J. Emerg. Med.* 35, 181–187.

Wilder, D., und Rennekampff, H.-O. (2007). Débridement von Verbrennungswunden - Nutzen und Möglichkeiten. *Handchir. · Mikrochir. · Plast. Chir.* 39, 302–307.

Williams FN, Herndon D, Jeschke M (2009) The Hypermetabolic Response to Burn Injury and Interventions to modify this response. *Clin Plast Surg.* Oct 2009, 36 (4): 583-596

Wolf, S.E., Tompkins, R.G., und Herndon, D.N. (2014). On the horizon: research priorities in burns for the next decade. *Surg. Clin. North Am.* 94, 917–930.

Wu, J., Zhao, Y., Hu, B., Tong, S., Zhu, D., Lu, D., und Shi, J. (2001). Dynamic changes of interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor in intermingled skin graft in burned rats. *Chin. J. Traumatol. Zhonghua Chuang Shang Za Zhi Chin. Med. Assoc.* 4, 31–36.

Xiang, Z., und Spector, M. (2002). A glimpse of tissue engineering in China. *Tissue Eng.* 8, 169–174.

Yang, C.-C., Shih, T.-S., Chu, T.-A., Hsu, W.-S., Kuo, S.-Y., und Chao, Y.-F. (1980). The intermingled transplantation of auto- and homografts in severe burns. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 6, 141–145.

Yang, Z.J. (1982). [Intermingled transplantation of fresh porcine skin and human skin in treatment of extensive third degree burns]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 20, 267–268.

Yeh, F.L., Yu, G.S., Fang, C.H., Carey, M., Alexander, J.W., und Robb, E.C. (1990). Comparison of scar contracture with the use of microskin and Chinese-type intermingled skin grafts on rats. *J. Burn Care Rehabil.* 11, 221–223.

Zahng, Q, und Zanhg, O. (1999). Effect of Fibronectin on Wound Healing after Auto - and Allo - skin Intermingled Transplantation in Extensive Full Thickness Burn. *Chin J Traumatol.* 15.

Erklärung zum Eigenanteil

a) Die grundlegende Konzeption der vorgelegten Dissertationsschrift, entlang der Kriterien der Promotionsordnung, wurde überwiegend selbstständig, oder in Absprache mit meinem Betreuer, erarbeitet und schließlich eigenhändig, ohne unlautere Hilfe, niedergeschrieben.

b) Herr Professor Dr. med. Dr. h.c. Bernd-Dieter Domres war an der Konzeption der Dissertation beteiligt. Darüber hinaus hat er die Fragestellung definiert, das Manuskript korrigiert und die Promotion insgesamt betreut. Ebenfalls stellte er die bereits vor rund 30 Jahren gesammelten Daten/Bilder/Dokumente der nachuntersuchten Kasuistik A.Q. zur Verfügung. Dies umfasst die Abbildungen 6, 7, 8, 9, 10 und 11.

c) Herr Professor Dr. med. Dr. h.c. Bernd-Dieter Domres leitete den vorgestellten Hilfseinsatz während der Explosionskatastrophe in Brazzaville vom 04.03.2012. Die medizinische Behandlung der Verletzten erfolgte unter seiner ärztlichen Weisung. Das aus diesem Einsatz stammende und in der Dissertationsschrift vorgelegte Bildmaterial (Abbildungen 2, 3, 23, 24, 25) sowie die gesammelten Daten wurden selbstständig erhoben oder aber sind Gesamtleistungen des Humedica-Teams entsprungen und dann als solche im Text kenntlich gemacht. Die konzeptionelle Vorstellung der Ergebnisse des Katastropheneinsatzes vom 04.03.2012 in Brazzaville ist ein selbstständig geleisteter Eigenanteil der Dissertationsschrift.

d) Das Zusammentragen der Langzeitnachuntersuchungsergebnisse der Kasuistik A.Q. wurde selbstständig durchgeführt, die histologischen Ergebnisse jedoch wurden von Frau Dr. med. Gisela Metzler aus der Abteilung für Mikroskopische Dermatologie (Abbildung 13) und die genetischen Ergebnisse von Herrn Professor Dr. med. Peter Bauer aus der Abteilung für Medizinische Genetik (Abbildung 14) am UKT erhoben. Beide stellten im Einvernehmen ihre Ergebnisse für diese Promotionsschrift zur Verfügung.

e) Die Aufarbeitung der Krankengeschichte von A.Q. und die klinische Nachuntersuchung anhand des vorgestellten Fragebogens (Abbildung 12) sowie die Zusammenfügung der Langzeitergebnisse und ihre Einordnung in den neuesten Kenntnisstand um die Methode sind Eigenanteile an der nachuntersuchten Kasuistik.

f) Die Literaturrecherche im Rahmen des Reviews zur ISG, die Überlegungen zu möglichen Vor- und Nachteile der beschriebenen Methode, die Auswertung der Aktualität und der regionalen Verteilung wurden selbstständig erarbeitet (Abbildung 15,16,17,18,19,20,21,22).

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere meiner Familie, der ich diese Schrift widme. Sie stand mir Zeit meines Lebens stets bedingungslos zur Seite und hat mich in den seelisch schwierigen Momenten nach meinen Hilfseinsätzen in Katastrophengebieten mit tiefer Zuneigung gehalten.

Ähnlich inniger Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Bernd Dieter Domres. Seine Hilfe, Unterstützung, Anregung und sein fachliches Wissen haben mir während unserer gemeinsamen Auslandseinsätze den humanitären Gedanken leuchtend vorgelebt und mein Selbstverständnis als Arzt und Wissenschaftler nachhaltig geprägt. Ohne ihn wäre diese Arbeit undenkbar gewesen. Seine Kritik war mir stets ein Ansporn und hat die Qualität dieser Abhandlung entscheidend gefördert.

Herrn Univ.- Professor Dr. med. Hans-Eberhard Schaller danke ich nicht nur für die vielen fachlich fundierten Anregungen und Verbesserungen der Arbeit im großen Zusammenhang, sondern insbesondere auch für sein Augenmerk für die Genauigkeit im Detail.

Herrn Professor Dr. med. Christian Grasshoff danke ich für seine kurzfristige Bereitschaft zur Durchführung und Bewertung des Rigorosums. Sein Interesse und Neugier an der Methode ISG, sowie seine Kenntnis eigener Katastropheneinsätze, haben meinen Weg zur Promotion abgerundet.

Ebenfalls gilt mein Dank der Familie Mogadeddi, insbesondere Herrn Mogadeddi Senior, welcher sich lange Jahre um die Deutsch-Afghanische Gesellschaft verdient gemacht hat. Er organisierte den Transport von A.Q. nach Kabul (zwecks Nachuntersuchung) und hielt stellvertretend für A.Q. während der letzten rund 30 Jahre den Kontakt zu Domres.

Weiterhin danke ich stellvertretend Herrn Dr. med. Paulus für die Kontaktaufnahme zur Truppe der Bundeswehr in Afghanistan und die Mitorganisation der Nachuntersuchung von A.Q. in Kabul durch Ärzte der Bundeswehr, sowie die Bewerksstellung des Transports der gewonnenen Proben nach Deutschland.

Ausdrücklich bedanke ich mich auch bei Frau Dr. med. Gisela Metzler (Histologie) und Herrn Prof. Dr. med. Olaf Bauer (Genetik) aus dem UK Tübingen für die zur Verfügung gestellten Ergebnisse der histologischen und genetischen Nachuntersuchungen.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. med. Caterina Schulte-Eversum, mit der ich viele Stunden über die Versorgung Verletzter, insbesondere Brandverletzter, in Katastrophengebieten diskutiert habe.

Abschließend möchte ich mich herzlichst bei den Mitarbeitern der Hilfsorganisation Humedica, stellvertretend bei Herrn Wolfgang Gross (Vorstand und Gründer), bedanken. Dank der Tätigkeiten dieser Hilfsorganisation war der Hilfseinsatz in der Brandkatastrophe von Brazzaville (2012) möglich.

